

·论著·

初诊 Graves 甲亢合并肝损害及其影响因素的临床分析

张瑞国 秦岚 张又萍 任众 王俊起 李佳

【摘要】目的 探讨初诊 Graves 甲状腺功能亢进症(简称甲亢)合并肝损害的发生率、临床特点及其相关因素。**方法** 回顾性分析初诊 Graves 甲亢患者 204 例,根据肝功能是否异常分为肝损害组 146 例和正常组 58 例。比较两组患者性别组成、年龄、甲状腺质量、病程、24 h 摄 ^{131}I 率、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)及甲状腺球蛋白抗体(TGAb)之间的差异,并对肝功能指标与甲状腺激素进行相关性分析。**结果** ①初诊 Graves 甲亢合并肝损害(至少有一项肝功能指标异常)的发生率为 71.6%,以谷丙转氨酶(ALT)异常最常见,发生率为 37.7%;肝损害组中仅一项指标异常者 61 例(41.8%),以碱性磷酸酶(ALP)异常最常见,占 50.8%(31/61)。②肝损害组较正常组病程长,血 FT_3 、 FT_4 及 TRAb 水平明显增高,而两组间性别组成、年龄、甲状腺质量、24 h 摄 ^{131}I 率、 TPOAb 、 TGAb 比较差异无统计学意义。③谷草转氨酶与 FT_3 , ALP 与 FT_3 、 FT_4 , 总胆红素与 FT_4 , 直接胆红素与 FT_3 、 FT_4 均呈正相关。**结论** 初诊 Graves 甲亢合并肝损害的发生率较高,肝损害最常见的指标包括 ALT 、 ALP 水平异常,其发生与甲亢病程、甲状腺激素及 TRAb 水平密切相关。

【关键词】 格雷夫斯病;甲状腺功能亢进症;甲状腺激素类;肝功能

Clinical study of hepatic dysfunction and its correlative factors in newly diagnosed patients with Graves hyperthyroidism ZHANG Rui-guo, QIN Lan, ZHANG You-ping, REN Zhong, WANG Jun-qi, LI Jia. Department of Nuclear Medicine, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China
Corresponding author: QIN Lan, Email: qinlan001@sohu.com

【Abstract】 Objective To investigate the incidence, clinical features and the possible risk factors of hepatic dysfunction in the newly diagnosed patients with Graves hyperthyroidism. **Methods** A retrospective analysis about total 204 newly diagnosed patients with Graves hyperthyroidism was studied. All the patients were divided into two groups by liver function: the hepatic dysfunction group (146 cases) and the normal group (58 cases). The gender composition, age, thyroid weight, 24 h- ^{131}I intake rate, free triiodothyronine (FT_3), free thyronine (FT_4), thyroid-stimulating hormone receptor antibody (TRAb), thyroid peroxidase antibodies (TPOAb) and thyroglobulin antibody (TGAb) were compared between the two groups. A correlation analysis was progressed between the indicators of liver function and thyroid hormone. **Results** ①The incidence of hepatic dysfunction (at least one abnormal parameter) in the newly diagnosed patients with Graves hyperthyroidism was 71.6% and the most familiar abnormal parameter was alanine transaminase (ALT) (37.7%). Altogether 61 patients (41.8%) had only one abnormal parameter in the hepatic dysfunction group and the most common abnormal parameter was alkaline phosphatase (ALP) (50.8%). ②Compared with the normal group, hepatic dysfunction group had longer disease duration, higher serum FT_3 , FT_4 and TRAb levels, but there were no significant differences in gender composition, age, thyroid weight, 24 h- ^{131}I intake rate, TPOAb , TGAb between the two groups. ③A significantly positive correlation was found between the aspartate aminotransferase and FT_3 , the ALP and FT_3 , FT_4 , the total bilirubin and FT_4 , the direct bilirubin and FT_3 , FT_4 , respectively. **Conclusions** Hepatic dysfunction in newly diagnosed patients with Graves hyper-

thyroidism is very common and the most common abnormal parameters include ALT and ALP. The hepatic dysfunction is closely correlated with patients' disease duration, thyroid hormone and TRAb levels.

【Key words】 Graves disease; Hyperthyroidism; Thyroid hormones; Hepatic function

Graves 病是一种自身免疫性甲状腺疾病, 甲状腺功能亢进症(简称甲亢)患者发生肝损害以甲亢合并肝损害为多见, 而文献报道其发生率不一^[1-4]。近年来研究发现, 肝损害的发生与甲状腺激素及自身免疫等因素相关^[5-7]。本研究以初次诊断且未经任何治疗的 204 例 Graves 病患者为研究对象, 对甲亢合并肝损害的临床特点及相关因素进行分析, 以期对临床医师有所启发。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2011 年 2 月至 2012 年 6 月在我院确诊的 Graves 病患者 204 例, 其中男性 59 例、女性 145 例, 年龄 15~73 岁, 平均 (40.9 ± 13.1) 岁, 病程 0.5~30 个月。Graves 病的诊断符合 2007 年中华医学会内分泌分会修订的 Graves 病的诊断标准^[8], Graves 甲亢合并肝功能异常的诊断为标准^[9]: ①确诊 Graves 病; ②肝功能测定结果中血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷酰胺转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)等指标有 1 项或 1 项以上异常。根据肝功能是否异常将所有患者分为两组: 肝损害组 146 例, 正常组 58 例。全部患者均未经任何治疗、无甲亢并发症如甲亢性心脏病等, 并除外病毒性肝炎、药物性肝炎以及其他各种有明确病因的肝胆疾病。

1.2 仪器和方法

肝功能指标采用德国罗氏公司全自动生化分析仪 Modular DPP 测得, 甲状腺激素及自身抗体水平采用德国罗氏公司 Cobas-6000 型自动生化免疫分析仪测定。甲状腺质量经美国 Philips 公司 AXIS 型双探头 SPECT 仪测得, 24 h 摄¹³¹I 率经 HH6009 型甲状腺功能仪(由北京核海高技术有限公司提供)得出。甲状腺质量(g)=甲状腺面积(cm^2) \times 双叶甲状腺平均高度(cm) $\times K(0.32)$, 甲状腺 24 h 摄¹³¹I 率=(甲

状腺部位放射性计数-本底放射性计数)/(标准源放射性计数-本底放射性计数) $\times 100\%$ 。

1.3 甲状腺激素和肝功能指标正常范围

肝功能和甲状腺激素的各项指标的正常范围为: 游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3): 3.1~6.8 pmol/L、游离甲状腺素(free thyronine, FT_4): 12~22 pmol/L、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb): 0~34 IU/ml、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGAAb): 0~115 IU/ml、促甲状腺激素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb): 0~1.75 IU/L、ALT: 5~35 IU/L、AST: 5~32 IU/L、ALP: 40~150 IU/L、GGT: 5~36 IU/L、TBIL: 0~17.1 $\mu\text{mol/L}$ 、DBIL: 0~6.8 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.4 统计学方法

所有数据均由 SPSS17.0 统计学软件处理。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间均数比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 指标间的相关性判定采用 Pearson 相关性分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 初诊 Graves 甲亢肝功能异常的临床特点

初诊 Graves 甲亢肝功能异常的发生率为 71.6%(146/204), 肝损害最常见异常的指标为 ALT, 发生率为 37.7%(77/204), 其次为 ALP, 发生率为 33.3%(68/204)。肝损害组中仅有 1 项指标异常者 61 例, 其中, 单一指标异常以 ALP 最常见; 2 项及 2 项以上指标异常以 ALT 最常见, 85 例患者中有 60 例合并了 ALT 异常, 发生率为 70.6%(表 1)。

2.2 临床资料比较

本研究结果显示, 肝损害组较正常组患者的病程长, 血 FT_3 、 FT_4 及 TRAb 水平明显增高, 差异均有统计学意义, 而两组患者间性别组成(男性, 肝损害组: 正常组=45:14, $\chi^2=0.902$, $P>0.05$)、年龄、甲状腺质量、24 h 摄¹³¹I 率、TPOAb、TGAAb 水平差异均无统计学意义(表 2)。

表 1 初诊 Graves 甲状腺功能亢进症肝功能异常的临床特点[例(%)]

肝损害组	例数	ALT	AST	ALP	GGT	TBIL	DBIL
1 项指标异常	61	17(27.9)	1(1.6)	31(50.8)	6(9.8)	6(9.8)	0(0)
2 项及以上指标异常	85	60(70.6)	47(55.3)	37(43.5)	49(57.6)	27(31.8)	6(7.1)
合计	146	77(52.7)	48(32.9)	68(46.7)	55(37.7)	33(22.2)	6(4.1)

注：表中，ALT：谷丙转氨酶；AST：谷草转氨酶；ALP：碱性磷酸酶；GGT：γ-谷酰胺转肽酶；TBIL：总胆红素；DBIL：直接胆红素。

表 2 初诊 Graves 甲状腺功能亢进症肝功能正常组与肝损害组临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	甲状腺质量(g)	病程(月)	24 h 摄 ¹³¹ I 率(%)
肝损害组	146	40.8±12.4	47.1±17.9	8.2±12.9	61.1±11.0
正常组	58	41.4±14.6	43.7±13.8	5.4±4.4	61.3±11.6
t 值		-0.307	1.269	2.361	-0.106
P 值		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

组别	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TPOAb(IU/ml)	TGAb(IU/ml)	TRAb(IU/L)
肝损害组	37.4±11.1	85.5±19.9	293.7±182.9	457.7±681.7	21.3±8.6
正常组	33.1±12.1	77.3±22.3	289.3±186.7	414.2±462.9	18.0±10.1
t 值	2.400	2.573	0.155	0.446	2.399
P 值	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

注：表中，FT₃：游离三碘甲状腺原氨酸；FT₄：游离甲状腺素；TPOAb：甲状腺过氧化物酶抗体；TGAb：甲状腺球蛋白抗体；TRAb：促甲状腺激素受体抗体。

2.3 初诊 Graves 甲亢患者肝功能指标与甲状腺激素的相关性分析结果

相关性分析结果表明，AST 与 FT₃，ALP 与 FT₃、FT₄，TBIL 与 FT₄，DBIL 与 FT₃、FT₄ 均呈正相关(表 3)。

3 讨论

Graves 甲亢合并肝损害在临床上较为常见，文献报道其发生率为 30.1%~76.7%^[1-4]，各研究结果的差异主要与临床资料的选择、肝损害诊断标准的差异有关。本研究将未经任何治疗且无甲亢性心脏病等并发症的 204 例 Graves 甲亢患者作为研究对象，并严格定义了诊断标准后发现：①初诊 Graves 甲亢合并肝损害的发生率为 71.6%，与国内外报道结果大体一致^[2-3]；②肝损害时肝功能指标的异常以 ALT 升高为主(占 37.7%)，其次是 ALP(占 33.3%)；

合并肝损害的患者多无明显临床症状，在合并肝损害的 146 例患者中仅有 5 例有轻微厌食油腻、乏力等不适症状，因此，单凭症状易造成漏诊；③单一肝功能指标异常以 ALP 升高最常见，约占单一指标异常的一半(50.8%)，而多项指标异常中最常见的是合并 ALT 异常。以上结果说明，初诊 Graves 甲亢患者易合并肝损害，ALT 是其最敏感的异常指标，合并肝损害患者的临床表现不典型，提示在临床工作中不能以有无肝功能损害的症状来判断有无甲亢合并肝损害，从而忽略了早期肝功能尤其是 ALT、ALP 等的检查。

O'Brian 等^[5]首先报道 Graves 甲亢合并肝损害与甲状腺激素水平有关。本研究结果亦显示，肝损害组甲状腺激素(FT₃、FT₄)水平较正常组明显升高，此与文献报道结果基本一致^[6]；AST、ALP、TBIL 和 DBIL 与甲状腺激素水平大致呈正相关，说

表 3 初诊 Graves 甲状腺功能亢进症患者肝功能指标与甲状腺激素的相关性分析结果

甲状腺激素	ALT		AST		ALP		GGT		TBIL		DBIL	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
FT ₃	-0.02	>0.05	0.16	<0.05	0.23	<0.01	-0.06	>0.05	0.10	>0.05	0.26	<0.01
FT ₄	-0.01	>0.05	0.09	>0.05	0.25	<0.01	0.00	>0.05	0.21	<0.01	0.32	<0.01

注：表中，FT₃：游离三碘甲状腺原氨酸；FT₄：游离甲状腺素；ALT：谷丙转氨酶；AST：谷草转氨酶；ALP：碱性磷酸酶；GGT：γ-谷酰胺转肽酶；TBIL：总胆红素；DBIL：直接胆红素。

明在一定程度上甲亢合并肝损害程度越重, 甲状腺激素水平也越高。本研究结果还显示, 甲亢合并肝损害患者较肝功能正常者的病程长, 而 Graves 甲亢患者的肝功能是否正常与患者年龄、性别、甲状腺质量、甲状腺 24 h 摄 ^{131}I 率等因素无关, 说明患甲亢时间越长的患者更易发生甲亢合并肝损害, 提示在临床上对甲亢患者要坚持早发现、早治疗的原则, 除积极控制甲亢外, 还应对合并肝损害患者加强护肝治疗。

目前认为 Graves 病是一种器官特异性自身免疫性疾病, 是机体免疫系统对自身成分发生免疫应答而导致的一种疾病状态。Agretti 等^[9]首次采用 PCR 技术, 发现人肝脏组织中存在编码促甲状腺激素受体基因的表达。新近的研究显示, 人肝脏组织中不仅存在有功能的促甲状腺激素受体基因, 而且其在肝脏组织中的表达序列与在甲状腺组织中相同^[10]。任留梅等^[7]的研究发现, Graves 甲亢合并肝损害患者的甲状腺自身抗体 (TPOAb、TGAb、TRAb) 水平明显高于肝功能正常者。本研究结果显示, Graves 甲亢合并肝损害患者的 TRAb 水平较肝功能正常者亦升高, 提示 TRAb 本身可能参与了肝损害的发生。究其原因, 可能是 Graves 甲亢患者血液循环中高水平的 TRAb 与肝脏组织表面的促甲状腺激素受体结合形成自身免疫反应的结果, 其具体机制有待进一步研究。

综上所述, 初诊 Graves 甲亢合并肝损害的发生率较高, 发生肝损害的患者临床表现不典型, 因此对初次就诊的甲亢患者在检测甲状腺功能的同时还应检查肝功能, 若发现肝功能异常, 应在治疗甲亢的同时辅以保肝药治疗或选用 ^{131}I 治疗方案^[11]。肝损害的发生是多因素作用的结果, 与甲状腺激素

及 TRAb 水平密切相关。

参 考 文 献

- [1] 姜艳, 郭晖, 潘润铎, 等. 甲状腺功能亢进症初诊患者肝功能异常的临床分析. 临床肝胆病杂志, 2005, 21(3): 350-351.
- [2] 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. *Thyroid*, 2008, 18(3): 283-287.
- [3] 田竹芳, 施秉银, 赵新, 等. Graves 病患者甲亢性肝损害及其相关因素分析. 西安交通大学学报: 医学版, 2010, 31(2): 205-207, 230.
- [4] Sarinnapakorn V, Noppavetchwich P, Sunthorntepwarakul T, et al. Abnormal liver function test in Graves' disease: a prospective study of comparison between the hyperthyroid state and the euthyroid state. *J Med Assoc Thai*, 2011, 94 Suppl 2: S11-16.
- [5] O' Brian CJ, Macchia E, Cundy TF, et al. Patterns of cellular immune responses to thyrocyte membrane antigens and specific immunoregulatory defects in autoimmune thyroid disease. *J Clin Lab Immunol*, 1990, 32(3): 103-108.
- [6] Woeber KA. Methimazole-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract*, 2002, 8(3): 222-224.
- [7] 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. 实用医学杂志, 2011, 27(3): 436-438.
- [8] 中华医学会内分泌分会《中国甲状腺疾病诊断指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症. *中华内科杂志*, 2007, 46(10): 876-882.
- [9] Agretti P, Chiovato L, De Marco G, et al. Real-time PCR provides evidence for thyrotropin receptor mRNA expression in orbital as well as in extraorbital tissues. *Eur J Endocrinol*, 2002, 147(6): 733-739.
- [10] Zhang W, Tian LM, Han Y, et al. Presence of thyrotropin receptor in hepatocytes: not a case of illegitimate transcription. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(11-12): 4636-4642.
- [11] 潘香颖, 李慧贞. 甲状腺功能亢进症伴肝功能受损的 ^{131}I 治疗疗效. 国际放射医学核医学杂志, 2009, 33(3): 179-180.

(收稿日期: 2012-10-30)