

甲状腺功能亢进合并亚急性肝衰竭不同方法治疗效果的临床分析

林 学 陈川英 陈 芳 戴 颖
南昌市第九医院肝病科,江西南昌 330046

[摘要] 目的 观察甲状腺功能亢进合并亚急性肝衰竭患者常规护肝治疗(对照组)和在常规护肝治疗基础上施予¹³¹碘(¹³¹I)治疗后序贯人工肝治疗(治疗组)的临床效果。方法 回顾性分析已明确诊断为甲状腺功能亢进合并亚急性肝衰竭 35 例患者采取常规护肝治疗和在常规护肝治疗基础上施予¹³¹I 治疗后序贯人工肝治疗疗效比较及甲状腺激素恢复情况。结果 对照组 16 例患者治疗 1 个月后甲状腺激素水平较治疗前无明显下降,10 例患者死亡,治疗组 19 例患者治疗 1 个月后甲状腺激素水平较治疗前明显下降,4 例患者死亡,治疗组的死亡率明显低于对照组 ($P<0.05$)。结论 甲状腺功能亢进合并亚急性肝衰竭在常规护肝治疗上施予¹³¹I 治疗后序贯人工肝治疗可提高患者生存率,快速降低甲状腺激素水平。

[关键词] 甲状腺功能亢进;亚急性肝衰竭;¹³¹碘;人工肝

[中图分类号] R581.1

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2018)13-0085-03

Clinical analysis of therapeutic effects of different methods in the treatment of hyperthyroidism and subacute liver failure

LIN Xue CHEN Chuanying CHEN Fang DAI Ying

Department of Hepatology, Nanchang Ninth Hospital, Nanchang 330046, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effects of conventional liver protection (control group) and sequential artificial liver therapy after ¹³¹Iodine (¹³¹I treatment) based on the conventional liver protection in hypertensive patients with subacute liver failure. **Methods** The comparison of therapeutic effects of routine hepatoprotective therapy and sequential artificial liver therapy after ¹³¹Iodine (¹³¹I treatment) based on the conventional liver protection and the thyroid hormone recovery situation in 35 patients diagnosed with hyperthyroidism and subacute hepatic failure were retrospectively analyzed. **Results** The thyroid hormone of 16 patients in the control group did not decrease after one month of treatment compared with that before treatment, and 10 patients died. Thyroid hormone levels in 19 patients in the treatment group decreased significantly after treatment for one month compared with that before treatment and 4 patients died. The mortality of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Sequential artificial liver treatment after ¹³¹I treatment in patients with hyperthyroidism and subacute hepatic failure treated with conventional hepatoprotective therapy can improve the survival rate of patients and rapidly reduce the level of thyroid hormone.

[Key words] Hyperthyroidism; Subacute liver failure; ¹³¹ Iodine; Artificial live

甲状腺功能亢进为内分泌系统常见病,其为甲状腺合成释放过多的甲状腺激素,造成机体代谢亢进和交感神经兴奋,可引起心悸、出汗、进食、大便次数增多等症状,可造成多处器官组织损害,其中肝脏损害就是其中之一,有报道指出甲状腺功能亢进合并肝损害发生率达 40%^[1],可表现为肝功能谷丙转氨酶升高、黄疸、肝肿大,甚至出现肝功能衰竭,其发生肝功能衰竭机率不高,但一旦合并亚急性肝衰竭,死亡率高。本文就我院 2007 年 1 月~2017 年 6 月收治 35 例甲状腺功能亢进合并亚急性肝衰竭患者采取¹³¹I 治疗后序贯人工肝治疗和常规内科保肝治疗效果进行回顾性分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2007 年 1 月~2017 年 6 月收治甲状腺功能亢进合并亚急性肝衰竭 35 例。按临床治疗方式分为常规内科保肝治疗组(对照组)和在保肝治疗基础上进行¹³¹I 治疗后序贯人工肝治疗组(治疗组)。治疗组 19 例,对照组 16 例,其中治疗组男 8 例,女 11 例,年龄 22~46 岁,平均(38.0±4.2)岁,对照组男 6 例,女 10 例,年龄 21~49 岁,平均(40.0±5.2)岁。亚急性肝衰竭符合《2012 年肝衰竭诊治指南》诊断标准^[2],甲状腺功能亢进符合《中国甲状腺疾病诊治指南》诊断标准^[3],排除肝内外胆管结石、肿瘤、溶血性黄疸、药物

性肝炎、酒精性肝炎、病毒性肝炎等疾病。35 例患者发生肝损害前均未服用抗甲状腺功能亢进药物。

1.2 方法

入院后两组患者均采取内科常规保肝治疗,如还原型谷胱甘肽、异甘草酸酶、前列地尔、丁二磺酸腺苷蛋氨酸、输注血浆白蛋白、甲亢灵颗粒、普萘洛尔等治疗,治疗组患者在保肝治疗基础上先进行一次性血浆置换术后再至南昌大学第一附属医院核医学科或南昌大学第三附属医院进行口服 ^{131}I 治疗, ^{131}I 剂量为甲状腺质量(g)×每克甲状腺给予的 ^{131}I 活度(KBq)/最高或 24 h 摄 ^{131}I 率,单剂量一次空腹口服,结束完 ^{131}I 治疗后行 3 次人工肝治疗,每次间隔时间 5~7 d, ^{131}I (成都中核高通同位素股份有限公司生产,规格:1850 MBq,国药准字 H10983119)。所有患者入院后次日及入院 1 个月后抽血行甲状腺功能检测,检测设备为北京科美生物技术有限生产的化学发光仪,试剂盒为北京科美生物技术有限生产配套试剂。由南昌市第九医院检验科人员进行操作检验。

1.3 疗效判定标准

有效:临床症状消失或明显改善,肝功能基本恢复正常或血清总胆红素下降超过 50%;无效:临床症状进一步加重或无明显改善,肝功能血清总胆红素进行性升高,病情恶化死亡^[4]。

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS17.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

对照组 16 例,治疗有效 6 例,治疗无效死亡 10 例,有效率 37.5%;治疗组 19 例,治疗有效 15 例,治疗无效死亡 4 例,有效率 78.95%。治疗组有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=6.217, P=0.013$)。见表 1。

表 1 两组疗效比较[n(%)]

组别	n	有效	无效
治疗组	19	15(78.95)	4(21.05)
对照组	16	6(37.50)	10(62.50)

表 2 两组治疗前后甲状腺功能比较($\bar{x} \pm s$)

表 2 两组治疗前后甲状腺功能比较 (x±s)					
组别		治疗前	治疗 1 个月	t 值	P 值
对照组	FT3(pmol/L)	21.7812±4.35373	22.0563±4.16941	-0.706	0.491
	FT4(pmol/L)	46.6875±7.54594	47.7875±6.87361	-0.34	0.738
	TSH(mIU/L)	0.0506±0.04768	0.0463±0.03263	0.281	0.782
治疗组	FT3(pmol/L)	21.5263±5.26085	9.9579±3.77599	9.546	0.000
	FT4(pmol/L)	46.8474±9.10137	24.6±6.5532	8.779	0.000
	TSH(mIU/L)	0.0463±0.03467	1.0005±0.98063	-4.303	0.000

注:FT3 正常值(3.2~9.2)pmol/L,FT4 正常值(8.5~26.5)pmol/L,TSH 正常值(0.25~4.5)mIU/L

2.2 两组治疗前及治疗后 1 个月甲状腺激素水平比较

对照组治疗 1 个月后,游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素水平下降(FT4)水平及 TSH 水平无明显变化,与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组治疗 1 个月后,游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素水平下降(FT4),TSH 水平升高,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

3 讨论

肝衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害,导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,出现以凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群,其起病急、病情进展快、病死率高,达 50%~90%^[5]。引起肝衰竭原因主要为肝炎病毒(乙型肝炎病毒最为常见)、药物、肝毒性物质等。甲状腺功能亢进也可引起肝功能损害,常见为肝功能谷丙转氨酶、胆红素轻度升高,但也可发生肝功能衰竭。

引起甲状腺功能亢进并肝功能损害原因较为复杂,甲状腺功能亢进通过多重机制导致肝损害^[6]:肝脏是代谢甲状腺激素的主要场所,甲状腺功能亢进时,过多的甲状腺激素引起肝脏降解负担增加,对肝脏直接产生毒性作用,其病理上可见轻至中度肝细胞淤胆,肝小叶嗜酸细胞浸润和 kuffer 细胞增生^[7];甲状腺功能亢进可引起机体代谢旺盛,内脏及组织耗氧量增加,而经过肝脏的血流无明显增加,造成肝脏相对缺血、缺氧,引起肝细胞损害、凋亡;甲状腺功能亢进可引起右心衰,导致体循环淤血,引起肝脏肿大,肝功能损害,长期可引起肝硬化发生;甲状腺功能亢进本身即为自身免疫性疾病,可诱发及合并自身免疫学肝病出现;服用抗甲状腺药物可引发肝功能损害^[8]。

甲状腺功能亢进合并亚急性肝衰竭时,起病急、病情进展快,高浓度甲状腺激素在肝功能损害起到重要作用,然而甲状腺激素是在肝脏内代谢,肝脏大量细胞损害后,肝脏代谢甲状腺激素能力下降,造成体内甲状腺激素堆积,进一步提升甲状腺激素水平,形成恶性循环。目前临床治疗甲状腺功能亢进的方法大

致有三类:抗甲状腺药物治疗、 ^{131}I 治疗及手术治疗。目前常用的抗甲状腺药物如他巴唑、丙基硫氧嘧啶,有一定肝损害作用,在合并肝衰竭时,使用抗甲状腺药物可进一步加重肝功能损害,病情进一步加重,故临床在甲状腺功能亢进合并亚急性肝衰竭时一般不考虑使用。有肝衰竭基础患者,因患者凝血功能极差、肝功能损害明显,不能耐受手术,故手术切除甲状腺亦不可取。但 ^{131}I 治疗甲状腺功能亢进合并肝损害不是其绝对禁忌证^[9],口服 ^{131}I 后,碘经过肝脏时间短,绝大部分被甲状腺吸收,通过释放射线对甲状腺组织逐渐造成破坏,减少甲状腺激素形成,从而达到控制甲状腺功能亢进。

甲状腺功能亢进合并肝损害患者甲状腺激素水平过高在肝功能损害过程中起到重要作用,关键是减低甲状腺激素水平,尽量消除致病因素存在。血浆置换原理为通过股静脉穿刺置管引流出血液,通过膜形分离器分离出血浆,置换新鲜或冰冻血浆 2600 mL,血浆置换主要是清除与白蛋白结合的大分子以及血浆中的毒素,同时补充白蛋白、凝血因子及生物活性物质^[10-11]。甲状腺激素是游离在血浆中的,血浆置换可降低血浆甲状腺激素水平。血浆置换可暂时部分替代肝脏的解毒和滤过功能,用以净化血液,改善机体内环境,从而为肝细胞再生及进一步的临床治疗赢得宝贵时间^[12-14]。本文治疗组采取 ^{131}I 治疗前血浆置换术后再行 ^{131}I 治疗,可清除体内一部分甲状腺激素,降低 ^{131}I 治疗前血清甲状腺激素水平, ^{131}I 治疗后连续行人工肝治疗,清除机体内甲状腺自身合成的甲状腺破坏时产生的甲状腺激素,进一步降低甲状腺激素水平,避免甲状腺激素水平在行 ^{131}I 治疗后进行性升高。通过 ^{131}I 治疗及血浆置换术治疗后,体内甲状腺激素水平下降。从表 2 可知,经 ^{131}I 治疗后序贯人工肝治疗 1 个月,甲状腺激素水平(FT3、FT4)明显下降($P<0.05$),而采取常规护肝治疗组治疗 1 个月后,甲状腺激素无明显下降($P>0.05$)。

结合表 1、表 2 结果可以得出,甲状腺激素水平越低,患者治疗有效率越高,与对照组比较,治疗组治疗有效率明显升高($P<0.05$),与对照组比较,治疗组甲状腺激素水平明显下降($P<0.05$)。甲状腺激素水平下降,对肝脏损害因素减少,更有利于肝脏细胞修复及避免残存肝细胞进一步损害。持续高甲状腺激素水平对肝脏损坏作用一直存在,肝细胞难以增生修复,肝脏代谢、合成及生物转化丧失,大量毒性物质在体内堆积,凝血功能差,并形成恶性循环,出现肝性脑病、出血、肝肾综合征等并发症,预后差,病死率高,达 50%~90%^[15],与本文对照组死亡率一致。

甲状腺功能亢进合并亚急性肝衰竭,常规护肝治疗不能解除甲状腺激素对肝脏损害继续存在,而 ^{131}I 治疗后连续序贯血浆置换治疗可清除甲状腺激素对肝脏损害,安全、方便、有效率高,可作为甲状腺功能亢进合并亚急性肝衰竭首选治疗。

[参考文献]

- [1] 饶胜芳. ^{131}I 治疗甲状腺功能亢进合并肝功能损害 48 例的疗效[J]. 实用临床医学, 2014, (6): 27-28.
- [2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2012, 5(6): 321-327.
- [3] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 876-882.
- [4] 李涛, 贾克东, 饶建峰. 重型肝炎患者血清甲胎蛋白水平与预后的关系[J]. 实用临床医学, 2011, 12(7): 19-20, 120.
- [5] 程家喜, 孙丽华, 张跃新. 肝衰竭预后评估的研究进展[J]. 中华临床感染病杂志, 2014, 7(2): 188-192.
- [6] Khemichian S, Fong TL. Hepatic dysfunction in hyperthyroidism[J]. Gastroenterol Hepatol (NY), 2011, 7(5): 337-339.
- [7] 余戎, 张弘英, 朱水山, 等. 甲亢导致肝损害临床相关因素研究[J]. 江西医学院学报, 2004, 44(3): 70-71.
- [8] 毕礼明, 陈英兰. 甲状腺功能亢进相关性肝损害认识进展[J]. 山西医药杂志, 2015, (9): 1001-1003.
- [9] 蒋宁一, 匡安仁, 谭建, 等. ^{131}I 治疗 Graves 甲亢专家共识(2010 年)[J]. 中华核医学杂志, 2010, 30(5): 346-351.
- [10] 洪许伟, 李宏, 李越, 等. 人工肝支持系统治疗肝功能衰竭 28 例疗效分析[J]. 安徽医学, 2016, 37(11): 1412-1414.
- [11] 祁迎春. 人工肝血浆置换对肝衰竭的治疗效果及影响因素的探究[J]. 中国实用医药, 2016, 11(27): 166-167.
- [12] 方明霞, 齐蕾. 血浆置换治疗慢性乙型肝炎肝衰竭临床疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(3): 292-293.
- [13] Chuang CS, Tung SY, Lee IL, et al. Clinical features and outcome of chronic viral hepatitis with acute exacerbation in patients with concurrent infections of hepatitis B and C virus[J]. Dig Dis Sci, 2008, 53(2): 511-516.
- [14] Wang YM, Tang YZ. Antiviral therapy for hepatitis B virus associated hepatic failure[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2009, 8(1): 17-24.
- [15] 程家喜, 孙丽华, 张跃新. 肝衰竭预后评估的研究进展[J]. 中华临床感染病杂志, 2014, 7(2): 188-192.

(收稿日期: 2018-01-05)