

• 病例报告 •

## Graves 甲亢合并风心病的老年女性<sup>131</sup>I 治疗前后胆汁淤积性肝病 1 例

康姚洁<sup>1</sup>, 刘伟<sup>2\*</sup>, 景婧<sup>3</sup>, 王煊<sup>1</sup>, 张婷婷<sup>1</sup>, 杨彦<sup>1</sup>, 晁华<sup>2</sup>

(解放军第 302 医院: 内分泌科<sup>1</sup>, 综合内科<sup>2</sup>, 中西医结合肝病科<sup>3</sup>, 北京 100039)

【关键词】 甲状腺功能亢进症; 放射性<sup>131</sup>I 治疗; 肝损害; 黄疸; 心力衰竭

【中图分类号】 R575

【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.11.196

### 1 临床资料

患者, 女性, 63 岁, 主因“心悸、食欲亢进 1 年半, 肤目黄染 1 个月余”于 2015 年 1 月 30 日入住解放军第 302 医院肝病科。患者 2014 年 1 月于当地医院确诊为“Graves 甲亢”, 予甲硫咪唑 (methimazole, MMI) 10 mg, 3 次/d, 定期复查, 根据甲功逐渐减量, 至 10 月停用, 2 周后甲亢复发, 给予 MMI 10 mg, 2 次/d, 2014 年 11 月 21 日患者出现眼黄、尿黄, 查总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 80 μmol/L (↑), 于当地住院, 甲乙丙戊型肝炎病毒阴性, 考虑“淤血性肝肿大”, 停用 MMI, 予“呋塞米、西地兰”治疗, 10 d 后 TBIL 50.0 μmol/L 出院。2014 年 12 月 16 日于协和医院行吸碘率测定, 24 h 最高吸碘率 81.24%, 有效半衰期 6 d。3 d 后患者眼黄, 1 周后门诊给予口服<sup>131</sup>I (剂量 7.0 mCi) 治疗, 患者肤目黄染逐渐加重。2015 年 1 月 7 日 TBIL 为 356 μmol/L (↑), 当地腹部核磁平扫及胰胆管造影未见异常。给予“谷胱甘肽、熊去氧胆酸、易善复、地高辛、呋塞米及螺内酯”治疗, 效果不佳, 1 月 30 日来本院门诊就诊, 肝黄疸指数 TBIL 为 596.8 μmol/L, 直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL) 459.3 μmol/L。血常规正常; 凝血酶原活动度 (prothrombin activity, PT) 为 23.2%。患者既往 30 余年前曾行“宫外孕”手术, 2010 年行“二尖瓣置换术”, 均曾输血。长期口服“华法林”, 近 2 d 停用。

查体 体温 36.5℃, 脉搏 70 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 96/48 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 神志清, 皮肤巩膜重度黄染, 双眼突眼可疑, 双侧甲状腺 I 度肿大, 质韧, 未触及震颤, 未闻及血管杂音。双肺呼吸音清晰, 未闻及干湿啰音。胸前壁可见一 15 cm 长手术疤痕, 心界不大, 心室律绝对不齐, 第一心音强弱不等, 脉搏短绌, 心脏二尖瓣听诊区呈高调金属音。腹平坦, 肝脾肋下未触及, 肝剑下 5 cm, 质硬, 脾肋下未触及有触痛, 肝-颈静脉回流征阴性, 墨菲氏征阳性, 肝浊音界位于右锁骨中线第 5 肋间。双手细颤 (+), 双下肢轻度水肿。

初步诊断 (1) 黄疸待查并急性肝衰竭 (梗阻性黄疸? 心源性肝病? 中毒性肝炎?); (2) 风心病 (二尖瓣机械瓣置换术后所得; 三尖瓣极重度关闭不全、心功能不全? 持续性

房颤)。 (3) 自身免疫性甲状腺病<sup>131</sup>I 治疗后甲状腺毒症。

实验室检查 患者入院后予“丁二磺酸腺苷蛋氨酸、谷胱甘肽、呋塞米、螺内酯、美托洛尔及地高辛”治疗, 停用华法林。2015 年 1 月 30 日实验室相关检查如下。甲状腺功能: 促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 0.015 mIU/L (0.465 ~ 4.680 mIU/L)、游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4) 85.6 pmol/L (10.0 ~ 28.2 pmol/L)、游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3) 20.30 pmol/L (4.26 ~ 8.10 pmol/L)、总三碘甲状腺原氨酸 (total triiodothyronine, TT3) 2.83 nmol/L (1.49 ~ 2.60 nmol/L)、甲状腺素 (total thyroxine, TT4) 206.0 nmol/L (71.2 ~ 141.0 nmol/L); 促甲状腺素受体抗体 > 40.00 IU/ml (0.00 ~ 1.75 IU/ml)、甲状腺过氧化物 > 600 IU/ml (0 ~ 34 IU/ml)、甲状腺球蛋白抗体 244.1 IU/ml (0.0 ~ 115.0 IU/ml)。

辅助检查 腹部超声: 肝回声增粗, 腹腔积液; 胆囊壁毛糙增厚; 下腔静脉及肝静脉扩张。心脏超声: 二尖瓣机械瓣置换术后, 左心房及右心室大, 三尖瓣关闭不全并中量返流, 估测肺动脉压力稍增高。甲状腺超声: 甲状腺实质弥漫性病变; 甲状腺多发低回声结节。复查 PT 56.3%, 国际标准化比值 0.96, 肝衰竭诊断不成立。内分泌科会诊考虑甲亢性肝损害, 建议低碘饮食, 改倍他乐克为普萘洛尔 10 mg, 3 次/d, 必要时血液透析或糖皮质激素治疗。2015 年 2 月 7 日患者出院欲至外院再次行<sup>131</sup>I 治疗, 但外院结合患者情况建议先保肝治疗。5 d 后再次入住我院。黄疸指数 TBIL 477.7 μmol/L、DBIL 380.1 μmol/L; 甲状腺功能: TSH 0.015 mIU/L、FT4 70.8 pmol/L、FT3 18.10 pmol/L、TT3 2.41 nmol/L、TT4 130.0 nmol/L; 2 d 后转入 ICU。复查心脏血管超声提示下腔静脉及肝静脉扩张, 当日血压下降, 持续泵入多巴胺后血压波动在 80 ~ 100/30 ~ 50 mmHg。心内科会诊建议暂不行血浆置换或胆红素吸附治疗, 内分泌科会诊后建议加用糖皮质激素“甲泼尼龙 0.2 g + 生理盐水 100 ml”静滴, 1 次/d。2 d 后复查黄疸指数 TBIL 376.3 μmol/L、DBIL 261.5 μmol/L; 甲状腺功能 TSH 0.015 mIU/L、FT4 65.30 pmol/L、FT3 17.80 pmol/L、TT3 2.43 nmol/L、TT4 122.0 nmol/L, 改为甲泼尼龙, 24 mg/d, 同时加熊去氧胆酸, 患者黄疸指数逐渐下

降,激素规律减量,2 周后复查黄疸指数 TBIL 152.7  $\mu\text{mol/L}$ 、DBIL 91.1  $\mu\text{mol/L}$ 。甲状腺功能:TSH 0.015 mIU/L、FT4 30.50 pmol/L、FT3 9.10 pmol/L、TT3 2.11 nmol/L、TT4 108.0 nmol/L,遂出院,后门诊定期复查。

## 2 讨论

Graves 病是甲状腺功能亢进(甲亢)中最常见类型,占有甲亢 80% 左右,可累及全身多个系统。本病例主要累及心血管系统和肝脏。甲亢对心脏主要有以下作用:增强心脏  $\beta$  受体对儿茶酚胺的敏感性;增强心肌的正性肌力作用;使外周血管扩张,阻力下降,心脏输出量代偿性增加<sup>[1]</sup>。此时患者可表现为心动过速、房颤、心力衰竭等。其中心力衰竭的发生率相对较低,分为 2 类,一类为“高心脏排出量型心力衰竭”,此类患者相对年轻,是由于心脏高排出量后失代偿引起;另一类为心脏泵衰竭,多发生在原有缺血性心脏病的老年人中。甲亢性肝损害表现为肝细胞型和胆汁淤积型。肝细胞型以肝酶轻中度升高为主,多为一过性,而重症肝损害常表现为胆汁淤积型,尤其是合并充血性心力衰竭或感染的患者<sup>[2-4]</sup>。发病机理如下。(1)血清甲状腺激素(thyroid hormones, TH)直接对肝脏产生毒性作用,使肝糖原和蛋白质分解加速,导致肝脏营养不良肝细胞变性;(2)机体高代谢使肝脏负担相对增加,肝细胞缺氧;(3)自身免疫机制参与损伤;(4)合并心力衰竭时发生肝淤血及肝细胞坏死,在并发感染、休克时肝损害则进一步加重<sup>[5]</sup>。<sup>131</sup>I 治疗后肝损害的发生可能还与肝细胞对<sup>131</sup>I 辐射的耐受性降低和对碘特异质反应有关,尤其是对于治疗前即合并有肝脏基础病变的患者<sup>[6]</sup>。

针对本患者的整个病程诊治有 2 点需要进行总结讨论。

一为甲亢性肝损害的诊断是否成立。<sup>131</sup>I 治疗前,患者肝损害及心力衰竭均诊断明确,其中肝损害表现为胆汁淤积。那么甲亢性肝损害是否成立?首先需排除药物性肝损害。既往认为 MMI 的肝损害主要表现为胆汁淤积,但近期也有研究显示以肝酶升高为主。患者在诊断 Graves 病后用 MMI 治疗 10 个月中未出现肝损害和心力衰竭,甲亢复发再次应用 MMI 后出现黄疸。经停用 MMI 同时强心利尿治疗后黄疸下降,因此考虑肝损害原因是淤血性。甲亢性肝损害的诊断需满足以下条件<sup>[7]</sup>:符合甲亢及肝损害诊断标准;排除其他原因所致肝病;甲亢控制后肝功能恢复正常。患者此阶段虽满足前 2 个条件,但肝功能好转时 TH 水平并无明显下降,考虑甲亢性肝损害诊断不成立。然而患者胆汁淤积的原因因为甲亢使原有心脏病加重、出现右心衰竭肝淤血导致的。根源依然在甲亢,并且是上述甲亢引起肝损害机制之一,因此,此阶段甲亢性肝损害诊断成立。<sup>131</sup>I 治疗后,患者出现以胆汁淤积为表现的重症肝损害,除了上述甲亢性肝损害的共同原因,针对此患者有其个体性病因。(1)<sup>131</sup>I 治疗前患者即有淤血性肝肿大,治疗后因激素大量入血,患者心力衰竭加重,肝淤血加重,肝脏损害进一步加重;(2)升高的激素对肝脏进一步损伤,患者肝脏对碘的耐受性差,心力衰竭引起的肝淤血和肝损伤互相影响;(3)患者超声提示慢性胆囊炎,也

可能和胆汁淤积相关。隆玄等<sup>[6]</sup>曾经报道了 3 例顽固性甲亢<sup>131</sup>I 治疗后肝功能损害的临床特点,均以胆汁淤积为主要表现,其中 1 例腹部影像学检测提示胆囊结石、胆囊炎可能,考虑胆囊病变也可能加重病情。经糖皮质激素治疗,随着 TH 水平下降本研究患者肝损害和心力衰竭均得到有效控制。由此看来,导致患者胆汁淤积的淤血性肝病原因的根源,依然是<sup>131</sup>I 治疗后大量 TH 入血,甲亢性肝损害诊断成立。

二为整个病程中甲亢性肝损害的治疗。患者老年女性,既往风心病史,持续房颤,甲亢复发后加用抗甲状腺药物(antithyroid drug, ATD)治疗出现心力衰竭,黄疸,经予强心利尿治疗后好转。Graves 病的治疗方法有 ATD、<sup>131</sup>I 治疗和手术,但 3 种治疗方法各有利弊,而近年<sup>131</sup>I 治疗的适应证正在逐步扩大<sup>[8]</sup>。甲亢性肝损害的治疗,轻中度推荐在 ATD 应用的基础上保肝治疗,重症则禁用 ATD,在保肝治疗的同时选择血浆置换或人工肝治疗,时机成熟及时进行<sup>131</sup>I 治疗;本研究根据患者当时情况选择<sup>131</sup>I 无疑是最适宜的。

在<sup>131</sup>I 治疗后本例患者出现胆汁淤积型肝功能受损及右心力衰竭,常规保肝治疗效果不佳,无法加用 ATD,需要多巴胺维持血压,又无法再采取强心利尿措施,因此限制了  $\beta$  受体阻滞剂、血浆置换及人工肝等治疗。加用糖皮质激素后,黄疸指数和 TH 水平显著下降。结合目前相关文献报道<sup>[6]</sup>,<sup>131</sup>I 治疗后胆汁淤积性肝炎的患者均在使用糖皮质激素后肝功能指标快速好转。但有学者认为无论是<sup>131</sup>I 治疗前或后,免疫损伤是黄疸的主要原因,而严重的黄疸及其并发症会危及患者生命,因此胆汁淤积型重症肝损害时应尽早使用糖皮质激素。糖皮质激素在甲亢危象中可常规应用,其机制包括抑制 TT4 转换为 TT3、阻滞 TH 释放、降低周围组织对 TH 的反应及增强机体的应激能力,也可用在以胆汁淤积为主要表现的药物性肝损害及自身免疫性肝病。那么在甲亢出现胆汁淤积性肝损害时,激素的作用机制、应用指征及时机疗程的把握便是我们值得关注的地方,尤其是像本例患者病情比较复杂的情况,激素是否是唯一的选择还需要进一步探讨。

## 【参考文献】

- [1] 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. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2007.10.035.  
Writing group of guidelines for diagnosis and treatment of thyroid diseases in Chinese Endocrinology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines to the diagnosis and treatment of thyroid diseases in China: hyperthyroidism [J]. Chin J Intern Med, 2007, 46(10): 876-882. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2007.10.035.
- [2] 王宁,王薇,张红,等. 抗甲状腺药物与甲状腺功能亢进所致肝功能异常的临床分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(3): 244-247. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.03.016.  
Wang N, Wang W, Zhang H, et al. Clinical features comparison

- of liver dysfunction induced by anti-thyroid drugs or hyperthyroidism[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2018, 34(3): 244-247. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.03.016.
- [3] 雷鸣, 邓力琰, 唐红, 等. 甲状腺功能亢进性肝损害的临床特点及治疗[J]. 华西医学, 2012, 27(4): 530-533. Lei M, Deng LH, Tang H. Clinical characteristics and treatment of hyperthyroidism liver injury [J]. West China Med J, 2012, 27(4): 530-533.
- [4] 陈赞, 马维青, 何瑶, 等. Graves 病患者并发甲亢性肝损害的临床特征及相关因素分析[J]. 江苏医药, 2017, 43(21): 1522-1525. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.021.003. Chen Y, Ma WQ, He Y, et al. Clinical characteristics of Graves' disease and factors related to hyperthyroid liver injury[J]. Jiangsu Med J, 2017, 43(21): 1522-1525. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.021.003.
- [5] 中华医学会核医学分会. <sup>131</sup>I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2013 版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(2): 83-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.002. Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical guidelines for <sup>131</sup>I treatment of Graves hyperthyroidism(2013)[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 33(2): 83-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.002.
- [6] 隆玄, 杨蓬, 顾耀, 等. 顽固性甲亢<sup>131</sup>I 治疗后肝功能损害的临床特点及文献综述[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2013, 33(3): 176-179. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2013.03.009. Long X, Yang P, Gu Y, et al. Clinical features and literature review of liver damage after <sup>131</sup>I therapy in patients with intractable hyperthyroidism[J]. Int J Endocrinol Metab, 2013, 33(3): 176-179. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2013.03.009.
- [7] 赵家军. 甲状腺疾病与肝脏[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(3): 165-167. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.03.002. Zhao JJ. The relationship between thyroid dysfunction and liver[J]. Chin J Hepatol, 2014, 22(3): 165-167. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.03.002.
- [8] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. Thyroid, 2016, 26(10): 1343-1421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229.
- (编辑: 张美)

## · 消 息 ·

### 《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自 2017 年 1 月起, 本刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式: (1) 中文参考文献采用中英文双语著录, 中文在前, 英文在后; (2) 参考文献如有“数字对象唯一标识符(DOI)”编码, 应著录, 列于末尾。

示例:

- [1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged  $\geq 75$  years: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24): 2673-2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.
- [2] 李葳, 邓雅丽, 卓琳, 等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及 meta 分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215. Li W, Deng YL, Zhuo L, et al. Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.

地址: 100853 北京市复兴路 28 号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhlnmq@mode301.cn