



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.019

• 病例报告 •

Graves 病合并自身免疫性肝病一例

万蒙 杨杨

[关键词] Graves 病; 肝功能不良; 自身免疫性肝病; 原发性胆汁性肝硬化

[中图分类号] R581.1

[文献标识码] B

患者,女,53 岁,因“胸闷、心悸、手抖、消瘦、乏力 2 月余”于 2017 年 11 月 28 日就诊于武汉科技大学附属天佑医院内分泌科。患者 2 个多月前因胸闷、心悸、手抖、多食、易饥、消瘦、乏力不适、体重下降约 5 kg 就诊于外院,诊断为“甲状腺机能亢进”(具体结果不详),未予处理。后为求进一步诊治于我院门诊查甲状腺功能(简称甲功)五项:游离三碘甲腺原氨酸(FT_3) 29.25 pmol/L(2.63 ~ 5.70 pmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),游离甲状腺素(FT_4) 70.07 pmol/L(12.00 ~ 22.00 pmol/L),血清促甲状腺素(TSH) 0.009 mU/L(0.300 ~ 5.000 mU/L),抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb) 193.20 IU/ml(0 ~ 115.00 IU/ml),抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb) 45.4 IU/ml(0 ~ 34.0 IU/ml);肝功能:ALT 109 U/L(9 ~ 50 U/L),AST 51 U/L(15 ~ 40 U/L),以“甲状腺功能亢进症(简称甲亢),肝功能异常”收入院。患者既往身体健康,否认肝功能异常及各型病毒性肝炎等病史。入院体格检查:T 36.4 °C, P 101 次/分, R 20 次/分, Bp 128/78 mmHg;眼球突出,咽部充血,甲状腺 II 度肿大,呈弥漫性,未闻及血管杂音,无压痛。心率 101 次/分,律齐,未闻及杂音。腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及,Murphy 征阴性,双下肢无水肿。患者入院后行血生化检查:ALT 168 U/L,AST 85 U/L,总蛋白 58 g/L(65 ~ 85 g/L),白蛋白 36.6 g/L(40.0 ~ 55.0 g/L),前白蛋白 157.2 mg/L(200.0 ~ 430.0 mg/L),低密度脂蛋白胆固醇 1.70 mmol/L(0 ~ 4.11 mmol/L);甲功五项: FT_3 26.16 pmol/L, FT_4 60.22 pmol/L, TSH 0.01 mU/L, TgAb 177.1 IU/ml, TPOAb 56.6 IU/ml。促甲状腺激素受体抗体(TRAb) 12.02 IU/L(0 ~ 1.75 IU/L);肝炎病毒抗原抗体系统检查结果均为阴性;肝病自身抗体全套:抗线粒体抗体-M2 型(AMA-M2-IgG)(+),抗线粒体抗体(AMA)(+),抗核抗体(ANA) 1:100(+),抗平滑肌抗体(ASMA)(-),抗 1 型肝细胞溶质抗原抗体(LC-1)、抗肝肾微粒体抗体 1(LKM-1)(-),抗可溶性肝抗原抗体(SLA)(-)。肿瘤标志物(-);可提取的核抗原(ENA)(-)。心电图检查结果显示室窦性心动过速;肝、胆、胰、脾超声检查结果示肝实质

回声增粗;甲状腺超声检查结果示甲状腺双侧叶结节。初步诊断:1. 甲亢(Graves 病);2. 自身免疫性肝病;原发性胆汁性肝硬化(PBC)。住院期间予患者还原性谷胱甘肽静滴护肝等对症治疗,因患者肝功能异常,暂不予抗甲状腺药物治疗。出院后治疗方案:熊去氧胆酸胶囊 0.25 g 每日 3 次口服,甘草酸二胺胶囊 150 mg 每日 3 次口服,利血生片 20 mg 每日 3 次口服,盐酸普萘洛尔 30 mg 每日 3 次口服。嘱患者半个月后于我院门诊复查血常规、肝功能、甲功五项等。患者出院 1 个月后来我院门诊复诊,肝功能各项指标均恢复正常,继续予以护肝治疗,同时加用甲巯咪唑片 20 mg 每日 1 次口服治疗,并根据病情逐渐减量。2018 年 7 月患者肝功能及甲功五项均在正常范围,遂停药,后患者多次于我院门诊复诊,肝功能及甲功五项均处于正常水平。

讨 论

本例患者为中年女性,有心悸、乏力、多食、大便增多等高代谢表现及突眼、甲状腺弥漫性肿大体征,实验室检查结果提示 FT_3 、 FT_4 、TgAb、TRAb 均明显升高,TSH 降低,Graves 病不难诊断。同时血生化结果提示 ALT、AST 显著升高,不能排除甲亢性肝损害。另一方面,有学者认为甲亢合并肝损害主要包括甲亢性肝损害、自身免疫性肝病(AILD)、抗甲状腺药物引起肝损害、病毒性肝炎、脂肪肝或者肝脏肿瘤等其他肝脏疾病^[1]。本例患者既往身体健康,否认肝功能异常病史,且实验室肝炎系列检查均为阴性,同时患者 Graves 病为初发,未使用过任何增加肝损害的药物,因此暂不考虑脂肪肝、肝脏肿瘤、各型肝炎及药物性肝损。综合患者症状、体征及实验室检查结果,不能排除甲亢性肝损害及 AILD。

有资料显示,90% 的初诊甲亢患者至少合并 1 项肝功能异常,而对于 Graves 病,合并肝功能异常者比例可高达 71%^[2]。目前认为符合以下标准可诊断为甲亢性肝损害:(1)明确诊断甲亢;(2)满足下列两项及以上:①ALT 和(或)AST 升高;②碱性磷酸酶升高;③γ 谷氨酰转肽酶(γ-GT)升高;④总胆红素和(或)直接胆红素升高;⑤总蛋白或(和)白蛋白下降;⑥肝肿大;(3)排除引起上述情况的其他病因;(4)甲亢经规范治疗有效控制后,肝功能恢复正常,肝肿大改善。甲亢性肝损害又称为甲状腺毒症性肝炎,主要是因为过多的甲状腺激素直接或间接造成肝损害,其具体机制目前尚未阐明,但大量研究表明可能存在的机制包括:(1)甲亢所致机体高代谢状态使肝脏相对缺氧,

基金项目:十三五国家重点研发计划子课题(2017YFD0400304);湖北省卫生健康委员会联合基金项目(WJ2019H235);中南大学糖尿病免疫学教育部重点实验室开放课题(DMkeylab2008-1)

作者单位:430064 武汉,武汉科技大学附属天佑医院内分泌科

通讯作者:杨杨, E-mail:13554623321@126.com

肝小叶中央区域坏死使 ALT、AST 升高; (2) 甲状腺激素大量分泌造成负氮平衡, 营养不良, 使肝细胞变性, 肝内胆汁淤积, 导致 γ -GT 及碱性磷酸酶 (ALP) 升高; (3) 甲状腺激素可抑制肝脏中葡萄糖醛酸转移酶, 从而使胆红素不能与葡萄糖醛酸基结合从胆汁中排出, 导致血清中胆红素升高^[3]; (4) Graves 病的自身免疫过程还会增加活性氧的产生, 诱发机体内病理性的氧化应激, 造成肝细胞损害^[4]。

AILD 是一种以血清中存在自身抗体为主要特点的肝脏疾病, 可造成不同程度的肝损害, 最常见类型包括: 自身免疫性肝炎 (AIH)、PBC、原发性硬化性胆管炎 (PSC) 以及其中任何两者之间的重叠综合征, 常同时合并肝外免疫性疾病^[5]。研究表明, AILD 合并肝外免疫性疾病时, 以类风湿关节炎、甲状腺疾病 [包括甲亢、甲状腺功能减退症 (简称甲减)] 最为常见, 且 PBC 较 AIH、PSC 更易合并甲亢或甲减^[6]。PBC 是一种世界范围分布的慢性肝病, 发病率为 40 ~ 150/100 万, 约 90% 患者为女性, 发病年龄为 30 ~ 65 岁, 其中 80% 患者年龄在 40 岁以上。目前其发病机制尚不十分明确, 该病起病较为隐匿, 多数患者无明显症状, 一旦发病会对患者身体健康造成严重影响^[7]。PBC 以肝内小胆管进行性、非化脓性炎症性破坏, 最终导致广泛性胆管破坏、胆汁性肝硬化甚至肝衰竭为显著特征。临床上 PBC 大致分为 4 期: 临床前期、肝功能异常无症状期、肝功能异常症状期、肝硬化期。临床表现早期症状较轻, 30% ~ 50% 无症状患者通常在常规检查中被发现, 轻症者以乏力和皮肤瘙痒多见。随着病情发展, 长期肝内胆汁淤积, 影响脂肪及脂溶性维生素吸收, 出现皮肤粗糙、色素沉着和维生素缺乏症状, 如夜盲症、骨质疏松及出血倾向等。当病情进展至肝硬化期, 多数患者出现肝大、门静脉高压症与肝衰竭, 最终可发展为肝癌。目前血清中自身抗体的检测已成为诊断 PBC 的主要工具, 尤其是 AMA, 其检出阳性率高达 90% ~ 95%。且在 95% 已诊断的 PBC 患者中检测出高滴度 IgG 型 AMA-M2, 说明 AMA-M2-IgG (+) 对 PBC 的诊断有更高的提示作用^[8]。另外, ANA 的检出对 PBC 诊断 (尤其是 AMA 阴性 PBC) 及评估疾病进展、治疗、预后具有重要临床意义^[9-10]。目前, PBC 的治疗原则主要以延缓病情发展、延长患者生命为目的, 临床上通常推荐使用熊去氧胆酸治疗 PBC。目前认为熊去氧胆酸可通过以下 3 个机制达到护肝的目的: (1) 促进胆汁酸向胆小管排泄, 竞争性抑制胆汁酸的重吸收过程, 降低体内疏水性胆汁酸的浓度; (2) 通过抑制外周免疫细胞抗体及有害细胞因子的产生, 调节机体免疫; (3) 有效抑制肝细胞和胆管细胞线粒体膜的通透性增加, 以及激活表皮生长因子受体和促分裂原活化蛋白激酶, 从而起到抑制胆管细胞凋亡的作用^[11]。随着病情发展, 后期可加用免疫抑制剂治疗, 对于病情进展快速患者, 一旦进入肝硬化失代偿期, 建议行

肝移植。

本病例为中年女性患者, 有心悸、手抖、消瘦等相关高代谢症状, 既往身体健康, 初次发现甲亢, 同时发现肝功能异常, 血清相关抗体检测提示 Graves 病和 AILD 共存。有研究表明, Graves 病的发生主要由自身甲状腺抗体引起, 而自身的甲状腺抗体同时又能影响其他自身免疫性疾病^[12], 提示在分析患者肝功能异常时不能主观坚持一元论。

综上所述, 针对 Graves 病合并肝功能异常的患者, 需警惕 PBC 的发生, 必要时需完善胆管影像学检查、肝活检等, 以防止漏诊、误诊, 确保能及时给予治疗, 延缓肝硬化及肝脏失代偿期的发生。对于诊断明确的 PBC 患者, 建议定期复查肝功能、肝脏影像学检查以及预防食管胃底静脉曲张、腹腔积液、肝性脑病等肝硬化并发症的发生, 对进入肝硬化失代偿期的患者, 建议尽早行肝移植治疗。

参 考 文 献

- [1] 段然, 李静. 甲状腺功能亢进症合并肝损害的鉴别诊断和处理 [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38 (10): 97-99.
- [2] 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 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2010, 31 (2): 205-207, 230.
- [3] Yang N, Sun R, Liao X, et al. UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) and their related metabolic cross-talk with internal homeostasis: A systematic review of UGT isoforms for precision medicine [J]. Pharmacol Res, 2017, 121: 169-183.
- [4] 李花英, 邱晓萍, 刘小莺, 等. Graves 病患者血清氧化及抗氧化能力指标的观察 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27 (6): 495-497.
- [5] Liberal R, Grant CR, Longhi MS, et al. Regulatory T cells: mechanisms of suppression and impairment in autoimmune liver disease [J]. IUBMB life, 2015, 67 (2): 88-97.
- [6] 倪华, 牟东, 张勇, 等. 自身免疫性肝病并发系统性自身免疫性疾病的临床特点及预后 [J]. 西南军医, 2018, 20 (6): 9-13.
- [7] 谢函君, 叶志伟. 熊去氧胆酸联合中药治疗原发性胆汁性肝硬化疗效观察 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2016, 26 (1): 52-54.
- [8] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 原发性胆汁性肝硬化 (又名原发性胆汁性胆管炎) 诊断和治疗共识 (2015) [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31 (12): 1980-1988.
- [9] 闫惠平, 张海萍, 陈欣欣. 如何认识原发性胆汁性胆管炎自身抗体的临床意义 [J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25 (11): 810-813.
- [10] de Liso F, Matinato C, Ronchi M, et al. The diagnostic accuracy of biomarkers for diagnosis of primary biliary cholangitis (PBC) in anti-mitochondrial antibody (AMA)-negative PBC patients: a review of literature [J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 56 (1): 25-31.
- [11] 吾加巴特, 刘欣. 熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化 33 例临床分析 [J]. 中国社区医师 (医学专业), 2013, 15 (10): 81.
- [12] Leo SD, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism [J]. Lancet, 2016, 388 (10047): 906-918.

(收稿日期: 2020-03-03)

(本文编辑: 张一冰)