



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

http://www.lcnkz.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5kg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℃,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。患者入院后行生化检查示: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0.25g每日3次口服,甘草酸二胺胶囊150mg每日3次口服,利血生片20mg每日3次口服,盐酸普萘洛尔30mg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20mg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;③ γ 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)