

¹³¹I 和保肝药物联合治疗 Graves 甲亢并发肝损害的效果研究

钱 琦, 宣 蓉(上海市电力医院内科 200050)

【摘要】 目的 探讨¹³¹I 和保肝药物联合治疗 Graves 甲亢并发肝损害的临床效果。**方法** 选择 Graves 甲亢并发肝损害患者共 133 例,随机分为研究组(67 例)和对照组(66 例),对照组单用¹³¹I 治疗,研究组行¹³¹I 和保肝药物联合治疗。比较两组治疗前,治疗后 1、3、6 个月的血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、血清游离甲状腺素(FT₄)、促甲状腺激素(TSH)、血清总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)变化情况及治疗有效率。**结果** 治疗后 1、3、6 个月,两组患者的血清 FT₃、FT₄ 水平均明显低于治疗前($P < 0.05$),而血清 TSH 水平高于治疗前($P < 0.05$),但两组的血清 FT₃、FT₄、TSH 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 1 月后,对照组 TBIL、ALT、AST 水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而研究组均低于治疗前和对照组($P < 0.05$);治疗 3、6 个月后,两组患者的血清 TBIL、ALT、AST 水平均低于治疗前($P < 0.05$),且研究组均低于对照组($P < 0.05$);两组甲亢治疗有效率对比,研究组(98.51%)和对照组(92.41%)差异无统计学意义($P > 0.05$);研究组的肝功能治疗有效率(95.52%)高于对照组(75.76%)($P < 0.05$)。**结论** 对 Graves 甲亢并发肝损害患者应用¹³¹I 和保肝药物联合治疗,肝功能恢复快,疗效好,值得推广。

【关键词】 保肝药物; ¹³¹I; 甲状腺功能亢进; 肝损害

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.01.028 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)01-0068-03

Study on effect of ¹³¹I combined with liver protecting drugs for treating Graves hyperthyroidism complicating liver injury

QIAN Qi, XUAN Rong (Department of Internal Medicine, Shanghai Electricity Hospital, Shanghai 200050, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of ¹³¹I combined with liver protecting drugs for the treatment of Graves hyperthyroidism complicating liver injury. **Methods** 133 cases of Graves hyperthyroidism complicating liver injury in our hospital were chosen and randomly divided into the study group(67 cases) and the control group(66 cases). The control group was only treated with ¹³¹I, while the study group was treated by ¹³¹I combined with liver protecting drugs. The changes of FT₃, FT₄, TSH, TBIL, ALT and AST before treatment and at 1, 3, 6 months after treatment, and the treatment effective rates were compared between the two groups. **Results** After 1, 3, 6 months treatment, the serum levels of FT₃ and FT₄ in the two groups were significantly lower than those before therapy ($P < 0.05$), while the serum level of TSH was higher than that before treatment ($P < 0.05$), but the serum levels of FT₃, FT₄ and TSH had no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$); after 1-month treatment, the serum level of TBIL, ALT, AST in the control group had no statistically significant difference compared with those before treatment ($P > 0.05$), while the serum levels of TBIL, ALT and AST in the study group were lower than those before therapy and the control group($P < 0.05$); after 3, 6 months treatment, the serum levels of TBIL, ALT and AST in the two groups were significantly lower than those before therapy($P < 0.05$), moreover the study group was lower than the control group ($P < 0.05$); the effective rate of hyperthyroidism had no statistical difference between the study group and the control group (98.51% vs. 92.41%, $P > 0.05$); the treatment effective rate of liver function in the study group was 95.52%, which was higher than 75.76% in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** ¹³¹I combined with liver protecting drugs are in treating Graves hyperthyroidism complicating liver injury has faster recovery of liver function, good curative effect, and is worth popularization.

【Key words】 liver protecting drugs; ¹³¹I; hyperthyroidism; liver injury

甲状腺功能亢进(简称甲亢)以 Graves 甲亢最多见,好发于 40 岁以上人群。部分患者在病程进展中并发不同程度的肝功能损害,文献[1]报道,43%~65%的 Graves 甲亢患者并发肝损害,严重危害患者的生命健康。目前临床中针对 Graves

甲亢的治疗方式较多,包括手术、抗甲状腺药物、放射性¹³¹I 治疗等,但多数患者在治疗中易忽视其肝功能损害问题,影响治疗效果,阻碍康复进程[2]。为研究¹³¹I 和保肝药物联合治疗效果,对本院诊治的 133 例 Graves 甲亢并发肝损害患者进行分

组治疗,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 4 月至 2014 年 2 月于本院诊治的 Graves 甲亢并发肝损害患者共 133 例,随机分为研究组(67 例)和对照组(66 例)。研究组中,男 24 例,女 43 例;年龄 33~56 岁,平均(46.7±3.2)岁;病程 4~51 个月,平均(26.8±4.3)个月;肝损害程度:43 例轻度肝损害、24 例中度肝损害。对照组中,男 20 例,女 46 例;年龄 34~58 岁,平均(47.2±3.5)岁;病程 4~54 个月,平均(27.6±5.1)个月;肝损害程度:41 例轻度肝损害、25 例中度肝损害。两组患者的性别、年龄等基线资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 (1)经临床症状、影像学检查、血清学检查等确诊为甲亢^[3];(2)肝功能检查:血清总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高,且有肝大等肝损害表现;(3)肝功能损害由甲亢所致,排除乙醇、药物、慢性肝炎、病毒、胆道疾病等引起的肝功能异常,且肝功能可随甲亢好转而好转或痊愈;(4)排除甲状腺质量大于 80 g 的患者;(5)所有患者心、肾等重要脏器功能良好,无妊娠或哺乳期患者;(6)所有患者均为首次治疗,均知情同意且无退出,且经本院医学伦理委员会批准。

1.3 治疗方法

1.3.1 甲状腺质量测定 患者确诊后,由有经验的主治医师(2~3 名)采用触诊法测定其甲状腺质量,取医师测量的平均值;同时,通过正电子发射计算机断层扫描仪(德国 Siemens AG,型号 ECAT)对患者进行扫描,通过仪器自带计算系统进行计算。取两种方法测定的平均值。两组患者甲状腺质量相近,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3.2 对照组 对照组行¹³¹I 治疗。患者治疗前应禁止使用影响¹³¹I 吸收的药物且禁碘饮食 2 周。根据患者年龄、病情、¹³¹I 的甲状腺摄取率、甲状腺质量等情况制订¹³¹I 个体化治疗剂量。采用空腹一次性口服方式服用。¹³¹I 治疗剂量(MBq)=甲状腺质量(g)×1 g 甲状腺计划吸收剂量(MBq)/¹³¹I 的最高摄取率(%),1 g 甲状腺计划吸收剂量为 2.48~4.29 MBq。

1.3.3 研究组 研究组行放射性¹³¹I 和保肝药物联合治疗。¹³¹I 的治疗剂量及服用方法同对照组;保肝药物治疗:入院后依据患者病情给予维生素 C、能量合剂、营养物质支持等治

疗,并口服还原型谷胱甘肽(重庆药友制药有限责任公司,国药准字 H20050667),400 毫克/次,3 次/天,用药 12 周。肝功能恢复正常后停药。两组患者均治疗后随访,出现甲状腺功能减退(甲减)时及时给予左甲状腺素钠片等药物治疗。

1.4 检测指标 (1)所有患者均于治疗前,治疗后 1、3、6 个月用电化学发光仪(瑞士 Roche,型号 E601)测定其甲状腺功能,即血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、血清游离甲状腺素(FT₄)、促甲状腺激素(TSH)水平;(2)所有患者均于治疗前,治疗后 1、3、6 个月用全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特,型号 AU5800)测定其肝功能,即血清总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。

1.5 疗效判断 甲状腺功能:痊愈为 FT₃、FT₄、TSH 正常,临床体征、症状消失,且随访 6 个月无复发;好转为 FT₃、FT₄ 水平有一定下降,血清 TSH 水平有一定上升,但尚未恢复正常或正常后再次反弹,临床症状明显减轻;无效为 FT₃、FT₄、TSH 均未恢复正常、临床症状未减轻甚至恶化。甲减为血清 TSH 水平高于正常值,而血清 FT₄ 水平较正常值低。肝功能:痊愈为 TBIL≤20.6 μmol/L、ALT≤40 U/L 且 AST≤40 U/L,肝损害症状消失;好转为 TBIL、ALT、AST 水平低于治疗前的 50%,肝损害症状明显好转;无效为 TBIL、ALT、AST 水平高于治疗前的 50%,严重者甚至超过治疗前水平^[4]。有效率=痊愈率+好转率。

1.6 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组检测结果对比 治疗前,两组患者的 FT₃、FT₄、TSH、TBIL、ALT、AST 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后 1、3、6 个月,两组患者血清 FT₃、FT₄ 水平较治疗前明显更低,差异有统计学意义($P<0.05$);而血清 TSH 水平高于治疗前($P<0.05$),但不同时间段血清 FT₃、FT₄、TSH 水平比较,两组差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 1 个月,研究组 TBIL、ALT、AST 水平均低于治疗前($P<0.05$);且较对照组下降更多($P<0.05$);治疗后 3、6 个月,两组患者的血清 TBIL、ALT、AST 较治疗前均明显下降($P<0.05$),且研究组均低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组检测结果对比($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH(mU/L)	TBIL(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
研究组 67		治疗前	26.19±11.38	77.27±31.04	0.02±0.01	26.74±5.57	134.78±68.24	132.93±66.05
		治疗 1 个月	17.11±5.19*	50.62±20.58*	0.13±0.04*	20.53±4.42*△	73.63±25.89*△	67.27±28.03*△
		治疗 3 个月	6.42±2.21*	22.87±4.15*	2.10±1.29*	18.24±3.20*△	40.82±11.94*△	41.65±10.76*△
		治疗 6 个月	4.43±2.25*	15.92±3.54*	2.33±1.39*	15.58±2.84*△	30.21±11.07*△	30.02±9.89*△
对照组 66		治疗前	25.73±11.48	77.65±30.68	0.01±0.01	27.13±5.75	135.03±67.15	131.84±65.38
		治疗 1 个月	17.38±5.10*	49.92±20.34*	0.11±0.08*	25.04±4.85	118.32±31.05	112.35±34.92
		治疗 3 个月	6.31±2.35*	22.14±4.25*	2.23±1.24*	21.34±4.49*	63.84±16.95*	64.61±15.92*
		治疗 6 个月	4.29±2.15*	17.08±4.11*	2.34±1.38*	18.40±3.55*	42.85±12.53*	42.05±13.94*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,△ $P<0.05$ 。

2.2 两组甲状腺功能治疗有效率比较 两组甲状腺功能治疗有效率分别为 98.51%和 92.41%,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 两组肝功能治疗有效率比较 两组肝功能治疗有效率分别为 95.52%和 75.76%,研究组治疗有效率高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组甲状腺功能恢复情况对比[n(%)]

组别	n	痊愈	好转	无效	甲减
研究组	67	52(77.61)	14(20.89)	1(1.49)	0(0.0)
对照组	66	49(74.24)	12(18.18)	4(6.06)	1(1.49)

表 3 两组肝功能恢复情况对比[n(%)]

组别	n	痊愈	好转	无效
研究组	67	47(70.15)	17(25.37)	3(1.49)
对照组	66	35(53.03)	15(22.73)	16(7.58)

3 讨 论

有研究指出,Graves 甲亢患者的肝功能损害过程是一种可逆的病理变化的过程,患者受损肝功能可随着甲亢恢复而逐渐恢复^[5]。目前临床中对于甲亢合并肝功能异常的发病机制尚不十分明确,多数学者认为甲亢患者机体代谢水平高,体内脂肪、肝糖原等物质分解较快,导致肝组织营养物质流失严重,自我保护功能破坏,同时机体高代谢水平会引起耗氧量增加,肝细胞供血供氧不足,导致肝脏受到损伤。此外,甲亢患者的甲状腺激素在体内积蓄过多会对其肝组织产生直接毒性作用。单树国和佟冬冬^[6]在研究中指出,甲亢患者肝功能损害会导致机体甲状腺球蛋白合成明显减少,引起血清 FT₃、FT₄ 水平增多,加重患者病情。因此,保肝治疗和控制甲亢对肝损害患者显得尤为重要。

放射性¹³¹I 是正常机体内碘(¹²⁷I)的一种同位素,进入机体后可聚集在甲状腺内,并诱导促凋亡蛋白基因的表达,促进甲状腺细胞凋亡,同时¹³¹I 在衰变过程中释放的 β 射线可对部分甲状腺组织产生破坏作用,降低甲状腺激素的异常分泌,达到控制甲亢的目的。本研究结果显示,两组患者在¹³¹I 治疗后 1、3、6 个月,其血清 FT₃、FT₄ 水平均明显低于治疗前($P<0.05$),而血清 TSH 水平高于治疗前($P<0.05$),与朱文茹等^[7]报道一致。表明¹³¹I 可确切控制甲亢,治疗效果较好。但临床中对于 Graves 甲亢并发肝损害患者是否应用放射性¹³¹I 治疗仍存在较大争议。文献^[8]报道,患者年龄、最高吸碘率等因素与治疗效果密切相关。尹亮等^[9]报道指出,使用¹³¹I 治疗的重度肝损害患者在治疗后 1 月内出现一定程度的肝损害加重。本研究结果显示,两组患者治疗中及治疗后均未出现肝损害加重的现象;治疗 1 月后,对照组患者的肝功能指标与治疗前差异无统计学意义($P>0.05$),但治疗后 3、6 个月均明显低于治疗前($P<0.05$),与杨鹏^[10]报道结果类似,表明¹³¹I 对甲亢并发肝损害患者的肝功能无明显损伤作用,随着患者甲状腺功能恢复正常,其肝功能也有明显好转,对肝组织具有间接保护作用,进一步说明¹³¹I 治疗是一种较为安全的治疗方式。

有研究指出,还原型谷胱甘肽等保肝药物有助于机体清除

自由基,缓解肝脏氧化损伤作用,还可增强肝细胞内酶活性,降低肝脏内甲状腺激素水平,减轻直接毒性作用^[11]。闫瑞红等^[12]也报道,甲亢并发肝损害患者使用保肝药物治疗后,其肝功能恢复更好。本研究结果显示,研究组在治疗后 1、3、6 个月的肝功能明显优于治疗前和对照组($P<0.05$);对比两组肝功能恢复情况,研究组的肝功能治疗有效率较对照组更高($P<0.05$),表明两种方法联合使用可更好地控制患者肝损害进展,缓解其病情恶化,促进其肝功能恢复,较单一使用¹³¹I 治疗的效果更好。

综上所述,¹³¹I 和保肝药物联合治疗 Graves 甲亢并发肝损害时,患者病情控制好,肝功能恢复快,可作为临床首选治疗方式。

参考文献

[1] 吴茜,王荣福.放射性核素¹³¹I 在甲亢治疗中的应用现状和进展[J].标记免疫分析与临床,2015,22(1):66-68.

[2] 邢时妹,潘天荣.甲亢合并重症肝功能损害的诊治[J].安徽医科大学学报,2011,46(1):70-72.

[3] 蒋宁一,匡安仁,谭建,等.¹³¹I 治疗 Graves 甲亢专家共识[J].国际内分泌代谢杂志,2012,32(2):138-144.

[4] 王永艳,阎胜利,贾兆通,等.甲状腺功能亢进症并发肝损害病人的临床分析[J].青岛大学医学院学报,2012,48(1):23-26.

[5] 邢家骊.¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进症的进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2013,12(2):94-97.

[6] 单树国,佟冬冬.甲状腺功能亢进合并肝损害患者的临床特点及治疗措施[J].转化医学电子杂志,2014,10(6):113-115.

[7] 朱文茹,李进英,柳炳吉,等.¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进性肝病疗效观察[J].山东医药,2013,53(40):61-62.

[8] Latrofa F,Ricci D,Montanelli L,et al. Thyroglobulin autoantibodies switch to immunoglobulin (Ig)G1 and IgG3 subclasses and preserve their restricted epitope pattern after ¹³¹I treatment for Graves' hyperthyroidism; the activity of autoimmune disease influences subclass distribution but not epitope pattern of autoantibodies[J]. Clin Exp Immunol,2014,178(3):438-436.

[9] 尹亮,谭建,王任飞,等.¹³¹I 治疗合并肝损害 Graves 甲亢 840 例疗效分析[J].中华核医学与分子影像杂志,2012,32(6):426-429.

[10] 杨鹏.¹³¹I 辅助保肝措施治疗甲亢合并肝损害[J].兰州大学学报:医学版,2013,39(3):32-35.

[11] Lewis A,Atkinson B,Bell P,et al. Outcome of ¹³¹I therapy in hyperthyroidism using a 550MBq fixed dose regimen[J]. Ulster Med J,2013,82(2):85-88.

[12] 闫瑞红,周振虎,张玉芳,等.¹³¹I 与¹³¹I 联合保肝药物治疗 Graves 甲亢合并肝损害的疗效比较[J].中华核医学与分子影像杂志,2012,32(4):269-272.