

·论著·

## $^{131}\text{I}$ 治疗 Graves 病合并肝损害的临床观察

俞秀华 黄炜坤 林玉梅

**【摘要】目的** 观察  $^{131}\text{I}$  治疗 Graves 病合并肝损害患者的甲状腺激素水平和肝功能各项指标的变化, 评价  $^{131}\text{I}$  治疗的临床效果, 为临床提供实践性指导。**方法** 回顾性分析 101 例接受  $^{131}\text{I}$  治疗的 Graves 病合并肝损害患者的临床资料, 对治疗前和治疗后 3、6 个月甲状腺激素水平和肝功能各项指标的变化进行分析。**结果** 患者经过  $^{131}\text{I}$  治疗后 6 个月, 甲状腺功能恢复正常者 79 例, 明显好转者 14 例, 甲状腺功能减退者 8 例; 肝功能恢复正常者 94 例, 好转者 7 例。 $^{131}\text{I}$  治疗后 3 个月和 6 个月, 所有患者甲状腺激素水平明显降低, TSH 逐渐恢复, 丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶和总胆红素水平显著下降; 治疗后 3 个月与治疗前、治疗后 6 个月与治疗前 3 个月甲状腺激素水平和肝功能各项指标分别进行比较, 差异均有统计学意义( $t=4.609\sim 26.865$ ,  $P$  均 $<0.01$ )。**结论** 对于 Graves 病合并肝损害患者,  $^{131}\text{I}$  治疗优于抗甲状腺药物治疗, 当临床确诊 Graves 病合并肝损害时应首选  $^{131}\text{I}$  治疗。

**【关键词】** 格雷夫斯病; 肝; 近距离放射疗法; 碘放射性同位素

**Clinical observation of  $^{131}\text{I}$  therapy in Graves disease patients with hepatic dysfunction** Yu Xiuhua, Huang Weikun, Lin Yumei. Department of Nuclear Medicine, the Longyan First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Longyan 364000, China

Corresponding author: Yu Xiuhua, Email: yuxiuhua198@sina.com

**【Abstract】Objective** To observe the changing of thyroid hormone levels and hepatic function indicators of Graves disease patients with hepatic dysfunction who undergoing  $^{131}\text{I}$  therapy, then to evaluate the therapeutic effect and provide practical guidance for clinic. **Methods** The clinical data of the 101 Graves disease patients with hepatic dysfunction who had received  $^{131}\text{I}$  therapy were analyzed retrospectively. Thyroid hormone levels and hepatic function indices before treatment, 3 and 6 months after treatment were analyzed. **Results** After followed up for 6 months, of all the 101 patients, thyroid function returned to normal in 79 cases; 14 cases improved markedly; 8 cases progressed in hypothyroidism. Liver function returned to normal in 94 cases and liver function improved in 7 cases. Three and six months after  $^{131}\text{I}$  therapy, thyroid hormones levels of all the patients decreased significantly, and TSH restored gradually. Alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase,  $\gamma$ -glutamyltransferase and total bilirubin level were significantly decreased. Comparison of thyroid hormones and hepatic function indices of patients 3 months after treatment *vs.* the values before treatment and 6 months after treatment *vs.* 3 months after treatment, the differences were statistically significant ( $t=4.609\sim 26.865$ ,  $P<0.01$ ). **Conclusion**  $^{131}\text{I}$  therapy is better than antithyroid drugs treatment, it should be the first choice for Graves disease patients with hepatic dysfunction.

**【Key words】** Graves disease; Liver; Brachytherapy; Iodine radioisotopes

Graves 病又称毒性弥漫性甲状腺肿, 是一种伴甲状腺激素分泌增多的器官特异性自身免疫疾病, 累及全身多系统, 是一种可引起多器官损害的内分

泌代谢性疾病。Graves 病合并肝损害临床较为多见, 其发病率国内外报道不一, 对此类患者采用何种治疗, 既能有效控制甲状腺功能亢进症(简称甲亢), 又能同时恢复受损的肝细胞功能, 仍然是临床需要考虑和值得探讨的问题。本研究回顾性分析了 101 例 Graves 病合并肝损害患者  $^{131}\text{I}$  治疗前后甲状腺激素水平和肝功能指标的变化, 现报道如下。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.02.005

作者单位: 364000 龙岩, 福建医科大学附属龙岩第一医院核医学科

通信作者: 俞秀华(Email: yuxiuhua198@sina.com)

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2009年1月至2012年6月在我院核医学科门诊接受<sup>131</sup>I治疗的Graves病合并肝损害患者101例,其中男性29例、女性72例,平均年龄42.4岁(20~72岁),病程2个月至12年不等,所有患者均签署了知情同意书。初次接受<sup>131</sup>I治疗者93例,<sup>131</sup>I治疗后复发再次治疗者8例,均符合Graves病的诊断标准,并符合以下5项条件:①近期无服用损害肝脏的药物史,包括抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)(甲巯咪唑、丙基硫氧嘧啶)及其他药物;②肝功能检测指标[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶( $\gamma$ -glutamyltransferase,  $\gamma$ -GT)和总胆红素(total bilirubin, TBIL)]中任意2项升高超过正常上限的2倍;③可有或无肝肿大和(或)黄疸;④既往无病毒性肝炎及其他肝胆疾病史,肝炎分型检查结果为阴性;⑤甲亢控制后各项肝功能指标恢复正常。其中11例患者的ALT为408.3~645.5 IU/L、AST为402.1~679.6 IU/L, $\gamma$ -GT为322.1~457.3 IU/L、TBIL为56.4~73.1  $\mu$ mol/L,黄疸4例。

### 1.2 甲状腺激素和肝功能各项指标正常参考范围

游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT<sub>3</sub>): 2.8~7.1 pmol/L, 游离甲状腺素(free thyroxine, FT<sub>4</sub>): 12.0~22.0 pmol/L, TSH: 0.27~4.2 mIU/L; ALT: 9~50 IU/L, AST: 15~40 IU/L, ALP: 45~125 IU/L,  $\gamma$ -GT: 10~60 IU/L, TBIL: 2.0~20.4  $\mu$ mol/L。

### 1.3 诊断标准

#### 1.3.1 Graves病诊断标准

均符合《内科学》中关于Graves病的诊断标准<sup>[1]</sup>。

#### 1.3.2 Graves病患者肝损害的诊断标准

根据《<sup>131</sup>I治疗Graves甲亢专家共识(2010年)》中的诊断标准来诊断<sup>[2]</sup>: (1)符合Graves甲亢者; (2)肝功能检查具备下列1项或以上者: ①ALT及AST升高, ②TBIL升高, ③肝肿大; (3)随着Graves甲亢病情的缓解, 肝功能指标及肝肿大亦相继恢复正常。

### 1.4 Graves病合并肝损害恢复的评价标准

#### 1.4.1 Graves病恢复的评价标准

临床治愈: 患者甲亢症状和体征完全消失, 血

清FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>及TSH恢复到正常水平; 好转: 患者甲亢症状减轻, 体征未完全消失, 血清FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>降到正常范围或降到正常范围后又上升超过正常值; 无效: 患者甲亢症状和体征无变化或加重, 血清FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>一直高于正常; 甲状腺功能减退: 患者出现甲状腺功能减退症(简称甲减)症状, 血清FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>低于正常, TSH高于正常<sup>[3]</sup>。甲状腺功能正常及甲减均为甲亢临床治愈, 而甲亢临床治愈和好转均归为甲亢治疗有效。

#### 1.4.2 肝功能恢复的评价标准

血清ALT低于50 IU/L、AST低于40 IU/L, TBIL低于20.4  $\mu$ mol/L为肝损害恢复正常; 血清ALT、AST及TBIL下降超过治疗前的50%为肝损害好转; 血清ALT、AST及TBIL下降未超过治疗前的50%或持续升高为治疗无效<sup>[4]</sup>。肝损害恢复正常和好转均为治疗有效。

## 1.5 方法

### 1.5.1 <sup>131</sup>I治疗前准备

所有患者禁食含碘食物2周以上, 进行各项实验室检测, 包括甲状腺激素及抗体的测定[FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、促甲状腺激素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb)]、肝功能生化测定(ALT、AST、TBIL等)、血液分析(白细胞、中性粒细胞、血小板、血红蛋白等)、甲状腺彩超检查、甲状腺摄<sup>131</sup>I率测定及甲状腺静态核素显像等。

### 1.5.2 <sup>131</sup>I治疗剂量的确定

<sup>131</sup>I治疗剂量按以下公式计算:  $^{131}\text{I}$ 剂量(MBq)=甲状腺质量(g)×每克甲状腺<sup>131</sup>I剂量(MBq/g)/甲状腺24h摄<sup>131</sup>I率(%)。每克甲状腺组织计划给予的<sup>131</sup>I剂量为2.59~4.44 MBq, 根据患者病程、病情严重程度、年龄等对剂量作适当调整, 采用个体化剂量一次口服<sup>131</sup>I法治疗。

### 1.5.3 综合辅助治疗

<sup>131</sup>I治疗前后均给予 $\beta$ 受体阻滞剂以控制心率, 同时给予保肝药物进行保肝利胆处理。

### 1.5.4 随诊

对患者定期随访, 在治疗后3个月和6个月时复查甲状腺功能和肝功能, 部分患者每个月复查一次, 观察甲状腺功能及肝功能各指标的变化。

## 1.6 统计学分析

对 101 例 Graves 病合并肝损害患者  $^{131}\text{I}$  治疗前和治疗后 3、6 个月甲状腺激素水平和肝功能各项指标的变化进行  $t$  检验分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,  $P < 0.01$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后患者甲状腺激素水平的变化情况

101 例 Graves 病合并肝损害患者经过  $^{131}\text{I}$  治疗后 3 个月和 6 个月, 所有患者甲状腺激素水平 ( $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$ ) 明显降低, 治疗后 3 个月与治疗前 ( $t = 13.970$  和  $15.752$ ,  $P$  均  $< 0.01$ )、治疗后 6 个月与治疗前 3 个月 ( $t = 8.412$  和  $9.272$ ,  $P$  均  $< 0.01$ ) 分别比较, 差异均有统计学意义; 所有患者 TSH 水平明显升高, 治疗后 3 个月与治疗前 ( $t = 9.152$ ,  $P < 0.01$ )、治疗后 6 个月与治疗前 3 个月 ( $t = 7.207$ ,  $P < 0.01$ ) 分别比较, 差异均有统计学意义 (表 1)。治疗后 6 个月, 79 例患者恢复正常, 14 例患者明显好转,

表 1 101 例 Graves 病合并肝损害患者  $^{131}\text{I}$  治疗前后甲状腺激素水平变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of the changing of thyroid hormone levels of the 101 Graves disease patients with hepatic dysfunction who undergoing  $^{131}\text{I}$  therapy ( $\bar{x} \pm s$ )

治疗时间	$\text{FT}_3$ (pmol/L)	$\text{FT}_4$ (pmol/L)	TSH (mIU/L)
治疗前	101.17±19.64	70.86±29.38	0.013±0.012
治疗后 3 个月	8.65±3.06	23.92±5.83	0.093±0.087
治疗后 6 个月	4.57±3.79	16.02±6.27	0.965±1.215

注: 表中,  $\text{FT}_3$ : 游离三碘甲状腺原氨酸;  $\text{FT}_4$ : 游离甲状腺素。

表 2 101 例 Graves 病合并肝损害患者  $^{131}\text{I}$  治疗前后肝功能各指标变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of the changing of hepatic function indicators of the 101 Graves disease patients with hepatic dysfunction who undergoing  $^{131}\text{I}$  therapy ( $\bar{x} \pm s$ )

治疗时间	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	ALP(IU/L)	$\gamma$ -GT(IU/L)	TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )
治疗前	138.6±39.3	147.5±33.6	131.4±65.7	76.6±23.1	43.7±18.9
治疗后 3 个月	42.2±21.3	43.1±19.9	87.3±32.4	42.7±15.8	21.0±13.7
治疗后 6 个月	26.6±9.8	24.1±17.3	68.9±15.6	29.5±13.9	12.4±12.8
$t_1$ 值	21.673	26.865	6.050	12.172	9.772
$t_2$ 值	6.687	7.241	5.143	6.304	4.609
$P$ 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: 表中,  $t_1$  为治疗后 3 个月与治疗前肝功能各项指标分别进行比较,  $t_2$  为治疗后 6 个月与治疗前 3 个月的肝功能各项指标分别进行比较,  $P$  均  $< 0.01$ ; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; ALP: 碱性磷酸酶;  $\gamma$ -GT:  $\gamma$ -谷氨酰转移酶; TBIL: 总胆红素。

$\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$  略高于正常上限, 但甲亢症状与体征明显缓解, 8 例患者出现甲减。

### 2.2 $^{131}\text{I}$ 治疗 Graves 病前后肝功能各项指标的变化情况

101 例 Graves 病合并肝损害患者治疗前肝功能各项指标主要表现为 ALT(101 例)、AST(94 例)、ALP(95 例)、 $\gamma$ -GT(97 例)、TBIL(82 例) 均有不同程度地升高, 经  $^{131}\text{I}$  治疗后 3 个月, ALT、AST、ALP、 $\gamma$ -GT、TBIL 均明显下降, 与治疗前比较差异均有统计学意义 ( $t = 6.050 \sim 26.865$ ,  $P$  均  $< 0.01$ ), 78 例患者的肝功能恢复正常, 23 例患者的肝功能好转, 4 例黄疸患者皮肤退黄, 肝功能好转; 继续予保肝处理, 治疗后 6 个月各项指标均继续下降, 与治疗前 3 个月对比差异均有统计学意义 ( $t = 4.609 \sim 7.241$ ,  $P$  均  $< 0.01$ ) (表 2), 肝功能再度好转, 94 例患者的肝功能恢复正常, 7 例患者的肝功能好转, 未发生肝损害进一步加重者。

## 3 讨论

Graves 病是常见的内分泌疾病之一, 其发病时由于甲状腺处于高功能状态, 甲状腺激素分泌过多进而损害机体多个器官, 当累及肝脏时可引起肝功能损害、肝肿大甚至肝硬化, 以肝血清酶水平升高最为常见, 其程度和发生率与甲亢严重程度、病程长短、甲状腺激素水平的高低等关系密切。本研究中的 101 例 Graves 病合并肝损害患者中,  $^{131}\text{I}$  治疗后 6 个月, 87 例患者甲状腺激素水平恢复正常或低于正常, 94 例患者肝功能恢复, 7 例患者肝功能好转, 提示过多的甲状腺激素及甲亢的高代谢状态

可能是引起肝损害的关键因素之一。

Graves 病对肝功能损害的原因是多方面的、复杂的。多数学者认为可能与下列因素有关<sup>[5]</sup>：①甲状腺激素的直接毒性作用。肝脏对甲状腺激素的代谢、转化、排泄及甲状腺球蛋白的合成具有重要作用，20%的甲状腺激素在肝内降解，与葡萄糖醛酸或硫酸结合后经胆汁排入小肠，长期过多的甲状腺激素的转化代谢增加了肝脏负担，同时可能直接对肝脏产生毒性作用。②高代谢导致肝脏相对缺氧及营养不良。甲亢时机体代谢增高，内脏和组织耗氧量明显增加，但肝脏血流量并不增加，使肝脏相对缺氧。同时旺盛的新陈代谢使糖原、蛋白质、脂肪的合成减少而分解代谢亢进，引起肝糖原、必需氨基酸及维生素消耗过多，使肝脏相对营养不良。二者可导致肝细胞脂肪变性，表现为肝脏肿大；随着缺氧和营养不良进一步加重，出现肝细胞坏死，以肝小叶中央区为著，表现为肝功能异常，如血清转氨酶、胆红素升高等；肝细胞的不断坏死及再生导致肝纤维化甚至肝硬化。③心力衰竭及感染、休克。心力衰竭在甲亢性心脏病中较常见，可以引起肝静脉淤血，甚至肝小叶中央坏死，导致肝脏损害，甚至肝硬化。并发感染、休克时可加重肝损害。④甲亢还不同程度地影响肝内各种酶的活力，从而影响机体代谢。⑤Graves 病是一种自身免疫性疾病，存在针对自身组织抗原的抗体，可合并原发性胆汁性肝硬化。

Graves 病合并肝损害的治疗原则是尽早明确诊断，以控制甲亢为主，及时辅以适当有效的保肝治疗，缓解甲状腺激素对肝脏的毒性作用，肝功能多可恢复正常。目前临床上治疗 Graves 病的方法主要是 ATD 治疗和 <sup>131</sup>I 治疗，外科手术已少用。但常规的 ATD 治疗可能会进一步加重对肝功能的损害，特别是丙基硫氧嘧啶对肝脏的毒性作用可导致肝脏损害加剧，表现为一些患者的转氨酶急剧升高，出现黄疸甚至致命的严重不良反应，因此应慎重选择 ATD 治疗。<sup>131</sup>I 治疗 Graves 病方法简便、不良反应

少、疗效好、复发率低，是一种较成熟的放射性核素内照射治疗技术，可诱导甲状腺滤泡上皮细胞促凋亡蛋白的表达，并通过  $\beta$  衰变产生射线破坏部分甲状腺组织，达到治疗甲亢的目的<sup>[6]</sup>。本研究显示，<sup>131</sup>I 治疗 Graves 病后 6 个月的治愈率高达 86.1%(87/101)，随着 Graves 病的好转，肝损害也得到较快的恢复，3 个月后肝功能恢复正常率为 77.2%(78/101)，23 例未恢复正常但较治疗前明显好转；6 个月后，肝功能恢复正常率为 93.1%(94/101)，未出现肝功能损害进一步加重患者。针对 <sup>131</sup>I 治疗是否适合 Graves 病合并肝损害患者，目前仍有不同意见，本研究与邢家骝等<sup>[7]</sup>一致认为人类肝脏并不是对辐射最敏感的器官，<sup>131</sup>I 治疗甲亢时，大部分 <sup>131</sup>I 被甲状腺组织快速吸收，肝吸收的剂量很小，所以不会引起其辐射损伤。另外，Graves 病患者应用 <sup>131</sup>I 治疗后甲状腺激素水平可在短时间内恢复，较快地终止甲状腺激素对肝的毒性作用，间接起到对肝的保护作用。因此，本研究认为：对于 Graves 病合并肝损害患者，<sup>131</sup>I 治疗优于 ATD 治疗，当临床确诊 Graves 病合并肝损害时应首选 <sup>131</sup>I 治疗。

#### 参 考 文 献

- [1] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 717.
- [2] 蒋宁一, 匡安仁, 谭建, 等. <sup>131</sup>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.
- [3] 李林. <sup>131</sup>I 治疗 Graves 病概述//潘中允. 放射性核素治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 93.
- [4] 闫瑞红, 周振虎, 张玉芳, 等. <sup>131</sup>I 与 <sup>131</sup>I 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.
- [5] 李文华, 袁刚, 赵西平. 甲状腺功能亢进症与肝损害[J]. 内科急危重症杂志, 2010, 16(1): 8-12.
- [6] 蔡敏, 李险峰, 冯小妍, 等. <sup>131</sup>I 对 Graves 病患者甲状腺细胞凋亡的影响[J]. 中华核医学杂志, 2011, 31(1): 54-57.
- [7] 邢家骝, 朱家瑞, 丁勇. 碘-131 治疗甲状腺疾病[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 169.

(收稿日期: 2013-05-18)