

# 人工肝结合<sup>131</sup>I治疗与内科常规治疗40例甲亢合并重症肝损害疗效的比较

杨丽霞, 李小鹏, 张伦理

杨丽霞, 李小鹏, 张伦理, 南昌大学第一附属医院传染科 江西省南昌市 330006

作者贡献分布: 杨丽霞与李小鹏设计课题; 杨丽霞完成研究过程, 杨丽霞与李小鹏完成病例收集、数据分析; 杨丽霞、李小鹏及张伦理共同完成论文写作。

通讯作者: 杨丽霞, 主治医师, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院传染科. ylx35366@163.com

收稿日期: 2011-08-01 修回日期: 2011-09-02

接受日期: 2011-09-24 在线出版日期: 2011-10-08

## Clinical effect of artificial liver combined with <sup>131</sup>I therapy versus conventional medical treatment in patients with hyperthyroidism and severe liver injury: an analysis of 40 cases

Li-Xia Yang, Xiao- Peng Li, Lun- Li Zhang

Li-Xia Yang, Xiao- Peng Li, Lun- Li Zhang, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Li-Xia Yang, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. ylx35366@163.com

Received: 2011-08-01 Revised: 2011-09-02

Accepted: 2011-09-24 Published online: 2011-10-08

### Abstract

**AIM:** To evaluate the clinical effect of artificial liver combined with <sup>131</sup>I therapy versus conventional medical treatment in patients with hyperthyroidism and severe liver injury.

**METHODS:** The clinical data for 40 patients with hyperthyroidism and severe liver injury who were treated at our hospital over the past 6 years were retrospectively analyzed to compare the efficacy of artificial liver combined with <sup>131</sup>I therapy versus conventional medical treatment.

**RESULTS:** Twenty-five patients underwent artificial liver treatment, and of them 20 had a response and 5 had disease progression. The

response rate was 80%. Fifteen patients received conventional medical treatment, and of them 6 had a response and 59 had disease progression, with a response rate of only 40%. Artificial liver treatment significantly improved liver function and thyroid function, shortened PT time and increased the cure rate.

**CONCLUSION:** Artificial liver combined with <sup>131</sup>I therapy can significantly improve prognosis and reduce mortality in patients with hyperthyroidism and severe liver injury.

**Key Words:** Artificial liver; <sup>131</sup>I therapy; Hyperthyroidism; Severe hepatitis

Yang LX, Li XP, Zhang LL. Clinical effect of artificial liver combined with <sup>131</sup>I therapy versus conventional medical treatment in patients with hyperthyroidism and severe liver injury: an analysis of 40 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(28): 2983-2986

### 摘要

**目的:** 对人工肝结合<sup>131</sup>I治疗与内科常规治疗甲状腺功能亢进(甲亢)合并重症肝损害患者的临床疗效进行比较。

**方法:** 对近6年来我院40例甲亢合并重症肝损害患者的临床表现、实验室检查、治疗方式及预后进行回顾性分析, 比较采用人工肝[方式有分子吸附再循环系统(molecular adsorbent recirculating system, MARS)、血浆置换]结合<sup>131</sup>I与内科常规治疗的疗效和预后。

**结果:** 人工肝组有25例患者, 20例好转, 5例病情恶化, 内科常规治疗组共15例患者, 6例好转, 9例恶化, 人工肝组好转率(80%)明显高于内科常规治疗组(40%), 人工肝治疗能显著改善患者肝功能、甲状腺功能指标, 缩短凝血酶原时间, 提高治愈率。

**结论:** 甲亢合并重症肝损害病情复杂, 治疗棘手, 根据病情需要行人工肝治疗, 在肝功能改善后行<sup>131</sup>I能明显改善预后, 提高生存率, 降低

### ■背景资料

甲状腺功能亢进(甲亢)合并严重肝功能损害常病情重, 合并症及并发症多, 病死率高, 常规治疗效果差。

### ■同行评议者

郑素军, 副主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院

## ■创新盘点

本文采用人工肝结合<sup>131</sup>I治疗甲状腺合并重症肝功能损害患者,探讨其对患者疗效、肝功能、凝血功能、甲状腺功能和治愈率的影响,并与常规内科治疗进行比较。

病死率。

**关键词:** 肝; 人工;<sup>131</sup>I治疗; 甲状腺功能亢进; 重型肝炎

杨丽霞, 李小平, 张伦理. 人工肝结合<sup>131</sup>I治疗与内科常规治疗40例甲亢合并重症肝损害疗效的比较. 世界华人消化杂志 2011; 19(28): 2983-2986

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2983.asp>

## 0 引言

甲状腺功能亢进症(甲亢)是由甲状腺激素分泌过多所引起的一中常见的内分泌疾病,以弥漫性毒性甲状腺肿(Graves病)最多见。甲状腺激素和肝脏有密切的关系,甲亢本身可并发多种肝脏损害,抗甲状腺药物有时可加重肝损害<sup>[1]</sup>,而我国是病毒性肝炎高发国家,甲亢性肝病、甲亢合并病毒性肝炎、甲亢合并药物性肝炎等导致的严重肝损害在我国并不少见<sup>[2]</sup>,仍是临床上治疗颇为棘手的一类疾病,我科自2005-03/2011-03共收治甲亢合并严重肝损害40例,现将其临床特点及治疗情况总结如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 40例均为我院住院患者,男26例,女14例,年龄(16-65)岁,平均36岁,住院周期2-80(平均31) d。甲亢合并病毒性肝炎25例,其中急性肝炎7例,慢性肝炎8例,重型肝炎10例,病原方面:甲型肝炎1例,丙型肝炎1例,戊型肝炎5例,乙型肝炎16例,乙丙丁型肝炎、乙戊型肝炎重叠感染各1例;甲亢性肝病5例;药物性肝损害合并甲亢10例,其中3名患者分别服用治疗疥疮、白癜风、骨折的中草药(成分不明)导致严重肝损害,服用丙基硫氧嘧啶2 wk-1 mo后出现肝损害的5例,服用甲巯咪唑(商品名他巴唑、赛治)2 wk-1 mo后出现肝损害的2例。40例患者根据不同治疗方案分为人工肝治疗组及内科治疗组。

## 1.2 方法

**1.2.1 甲状腺机能情况:** 甲亢诊断均按临床表现及实验室资料确诊,40例患者中24例有甲亢病史,病程0.5-15年,这些病例均有应用过抗甲状腺药物甲巯咪唑或丙基硫氧嘧啶,疗程长短不一(2 mo-6年),仅个别患者完成正规疗程,大多数患者在症状改善后自行停药,且未定期检测肝功能。16例患者在入院前(1-6 mo)已有明显甲亢症状,但未就诊,入院后确诊。

**1.2.2 肝功能损害情况:** 所有患者均有明显肝功

表 1 人工肝组与内科常规组治疗甲亢合并重症肝损害治愈率比较

分组	好转	恶化	合计	好转率(%)
人工肝治疗组	20	5	25	80.0
内科常规治疗组	6	9	15	40.0
合计	26	14	40	65.0

采用 $\chi^2$ 检验计算,  $\chi^2 = 6.593$ ,  $P = 0.01 < 0.05$ 。

能损害,入院时血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)41-1140 U/L,总胆红素(total bilirubin, TBIL)116.4-810.5  $\mu$ mol/L,白蛋白(albumin, ALB)23-42.7 g/L,凝血酶原时间(prothrombin time, PT)11.3-55.9 s。

**1.2.3 治疗方法:** 患者入院后停用一切肝损害药物,卧床休息,并予以高营养食品及多种维生素,维持水电解质平衡,给予常规护肝、退黄疸、促进肝细胞再生等药物治疗,予心得安控制心率,甲亢灵胶囊减轻甲亢症状,并补充白蛋白、新鲜冰冻血浆、抗感染等综合治疗,有核苷类似物抗病毒治疗指针即给予相应抗病毒治疗。人工肝治疗组:在内科综合治疗的基础上有25例接受了分子吸附再循环系统(molecular adsorbent recirculating system, MARS)或血浆置换支持疗法,平均1.4次/例,治疗后在患者临床症状改善、肝功能有所恢复时,16例患者加用<sup>131</sup>I同位素治疗甲亢。内科治疗组:15例患者采取与人工肝治疗组相同的综合治疗措施,其中8例患者行<sup>131</sup>I同位素治疗甲亢。本研究疗效判断标准为出院时甲亢及肝功能指标恢复正常为治愈;甲亢及肝功能等指标均有好转,或甲亢治愈而肝功能指标好转或甲亢好转而肝功能指标正常均为好转,病情加重放弃治疗为无效,住院患者抢救无效为死亡。

**统计学处理** 采用SPSS13.0统计软件包处理,配对 $t$ 检验分别比较人工肝治疗组和内科常规组入院及出院时肝功能、PT、甲状腺功能指标改善情况, $\chi^2$ 检验比较两组的治愈好转率(%)。

## 2 结果

**2.1 人工肝治疗组与内科常规治疗组治愈好转率比较** 人工肝组25例,15例治愈,5例好转,3例分别因肝性脑病、肝肾综合征、呼吸衰竭放弃治疗,2例死亡。内科治疗组15例,6例好转,7例因病情反复放弃治疗,2例因并发肠穿孔死亡。人工肝组治愈好转率(80.0%)明显高于内科治疗组

表 2 治疗前(入院时)和治疗后(出院时)肝功能指标比较 (mean ± SD)

分组	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	TB(TBIL)	DB(DBIL)	PT(s)
正常参考值		<40	<40	<20	<7	10-13
人工肝 治疗前	25	112.5 ± 22.5	115.6 ± 21.1	505.3 ± 84.3	332.1 ± 71.2	23.8 ± 8.7
治疗组 治疗后	25	72.1 ± 14.9	78.0 ± 16.3	313.1 ± 81.5	195.6 ± 54.6	16.4 ± 7.6
P值		0.006	0.011	0.001	0.001	0.033
内科常规 治疗前	15	122.5 ± 25.7	114.4 ± 18.1	478.3 ± 96.4	298.1 ± 85.2	23.5 ± 7.9
治疗组 治疗后	15	110.1 ± 27.9	120.1 ± 17.3	501.3 ± 10.6	304.6 ± 78.7	24.7 ± 8.1
P值		0.184	0.320	0.460	0.310	0.240

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TB: 总胆红素; DB: 结合胆红素; PT: 凝血酶原间; 人工肝组治疗前后比较: 均 $P<0.05$ ; 内科常规治疗前后比较, 均 $P>0.05$ , 两组比较差异有统计学意义。

表 3 治疗前后(入院及出院时)甲状腺功能指标比较 (mean ± SD)

分组	n	FT3(ng/L)	FT4(μg/L)	sTSH(mIU/L)
正常参考值		2.00-40.40	0.93-1.70	0.270-4.200
人工肝 治疗前	25	16.15 ± 10.01	7.41 ± 2.82	0.025 ± 0.023
治疗组 治疗后	25	12.26 ± 8.07	5.05 ± 2.19	0.138 ± 0.208
t值		4.02 <sup>b</sup>	3.98 <sup>b</sup>	3.46 <sup>c</sup>
内科常规 治疗前	15	16.75 ± 8.28	8.48 ± 3.54	0.043 ± 0.028
治疗组 治疗后	15	17.62 ± 7.01	8.22 ± 4.72	0.063 ± 0.038
t值		1.35	1.25	0.97

FT3: 游离甲状腺原氨酸; FT4: 游离甲状腺素; sTSH: 促甲状腺激素释放激素; 人工肝组治疗前后比较: <sup>b</sup> $P<0.01$ , <sup>c</sup> $P<0.05$ ; 内科常规组治疗前后比较, 均 $P>0.05$ , 两组比较差异有统计学意义。

(40.0%)(表1)。

**2.2 人工肝支持治疗与内科常规治疗比较** 人工肝支持治疗与内科常规治疗相比, 可显著的降低患者ALT、AST、TB、DB水平, 缩短PT时间, 明显改善肝功能、凝血功能(表2)。

**2.3 人工肝支持治疗与内科常规治疗比较** 人工肝支持治疗较内科常规治疗可有效降低血液中FT3、FT4水平, 提高sTSH水平, 有助于改善患者甲亢症状(表3)。

### 3 讨论

肝脏在甲状腺激素代谢方面有重要作用, 也是甲状腺激素作用的靶器官之一。甲亢与肝脏损害互相影响, 甲状腺激素升高, 可引起大量代谢产物及有毒物质堆积, 加重肝脏负担, 机体耗氧增多, 导致肝脏相对缺血缺氧和肝脏营养不良, 同时分解代谢亢进, 蛋白质缺乏, 导致体内负氮平衡, 加重肝损害, 严重肝功能损害时, 由于肝细胞大量坏死, 甲状腺激素的代谢和灭活受到严重影响<sup>[3]</sup>。而临床上常用的抗甲状腺药物(ATD)对肝脏都有不同程度的损害, ATD疗程长,

作用较慢, 复发率较高, 易发生药物性肝损害<sup>[4,5]</sup>, 且多数患者未按正规疗程服药, 就诊时肝功能损害已经很严重了。而我国又是病毒性肝炎高发国家, 急性、慢性、重型肝炎本身可导致严重肝功能损害。病毒性肝炎、甲亢、药物等因素共同影响, 导致治疗极为棘手。临床上应注意鉴别是甲亢并发病毒性肝炎, 还是甲亢性肝病, 或是抗甲亢药物性肝损害<sup>[2]</sup>。正确的诊断对指导治疗和估计预后非常重要。我们的体会是急性戊型、甲型肝炎预后较好, 而慢性乙型肝炎重度、重型患者预后较差, 可能与急性期患者肝脏基础好有关。

女性甲亢的发病率明显高于男性, 但本组40例甲亢并重症肝损害患者中男26例, 占65%, 女14例, 占35%, 男性发病率明显高于女性, 且1例急性甲型肝炎、5例急性戊型性均为男性患者, 谢仕斌等<sup>[6]</sup>推测男性发病率高于女性与男、女感染病毒性肝炎的机会不同及男性由于社会交往较多, 感染急性甲、戊型肝炎机会较多有关。

目前甲亢治疗的方法主要有: (1)抗甲亢药物治疗; (2)手术治疗; (3)<sup>131</sup>I治疗<sup>[7]</sup>。而对于合并

#### ■应用要点

本研究表明人工肝治疗较内科常规治疗可改善患者肝功能、凝血功, 降低甲状腺毒素水平、改善患者甲亢症状, 提高生存治愈率。

#### ■同行评价

本文对甲亢合并严重肝功能损害进行了人工肝(方式有MARS、血浆置换)结合<sup>131</sup>I治疗以及内科常规治疗临床疗效比较,有一定临床实践指导意义。

严重肝功能损害的患者药物治疗和手术治疗都可能进一步加重肝功能损害,不易采用。<sup>131</sup>I治疗甲亢疗效确切,且严重肝功能损害合并甲亢不是<sup>131</sup>I治疗的禁忌证<sup>[8,9]</sup>,但治疗须十分谨慎,因<sup>131</sup>I治疗后至2 wk甲状腺滤泡破坏而释放大量的甲状腺激素,可引起甲亢症状一过性加重,进而加重肝功能损害,或致甲亢危象等并发症,严重者危及生命<sup>[10]</sup>。在甲亢合并严重肝功能损害时,若患者有高黄疸、PT时间明显延长,则应用<sup>131</sup>I治疗风险较大。人工肝支持系统是一种肝脏体外替代疗法,近年来该疗法迅速发展,治疗重型肝炎疗效显著<sup>[11]</sup>。人工肝支持治疗可减少和净化血液中的毒性物质,补充白蛋白、凝血因子起到辅助性肝支持作用,减轻肝功能损害,同时可清除甲亢的致病因子及降低血液中过高的甲状腺激素水平,纠正高代谢,利于患者度过危险期,为进一步治疗提供条件<sup>[12]</sup>。在甲亢症状得到及时控制,在病情相对稳定时再结合<sup>131</sup>I治疗有助于改善临床症状和促进肝功能恢复正常<sup>[13]</sup>。本组资料显示人工肝治疗可显著降低ALT、AST、TB、DB、FT3、FT4水平,提高sTSH,缩短凝血酶原时间,较内科常规组比较有显著差异,且16例患者在行人工肝治疗后及时行<sup>131</sup>I控制甲亢,最终均痊愈出院,提示<sup>131</sup>I结合人工肝支持系统治疗甲亢合并严重肝功能损害疗效肯定,可有效降低病死率,提高治愈率,为患者提供了一条新的治疗途径,值得推广。

甲亢并发严重肝功能损害患者,病因复杂,病情变化快,肝性脑病、肝肾综合征、感染、心房纤颤、肠穿孔等并发症较多,病情危重,病死率较高,应强调多学科的通力合作,传染科(肝

病科)、内分泌科、心内科、核医学科、人工肝中心等相关科室应密切协作,制定出适合患者的最佳治疗方案,根据病情变化及时调整治疗,选择适合个体的优化治疗方案。

#### 4 参考文献

- 1 田竹芳,施秉银,赵新,高珊,胡文华. Graves病患者甲亢性肝损害及其相关因素分析. 西安交通大学学报(医学版) 2010; 31: 205-207
- 2 王怡. 53例甲状腺功能亢进症并发肝脏损害临床分析. 肝脏 2003; 8: 60-61
- 3 钱静,刘勇钢. 甲状腺与肝脏疾病关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1167-1170
- 4 Kim HJ, Kim BH, Han YS, Yang I, Kim KJ, Dong SH, Kim HJ, Chang YW, Lee JI, Chang R. The incidence and clinical characteristics of symptomatic propylthiouracil-induced hepatic injury in patients with hyperthyroidism: a single-center retrospective study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 165-169
- 5 Khoo AL, Tham LS, Lee KH, Lim GK. Acute liver failure with concurrent bupropion and carbamazole therapy. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 220-223
- 6 谢仕斌,黄桂梅,李建国,崇雨田,姚集鲁. 甲状腺机能亢进症合并病毒性肝炎33例临床分析. 中华传染病杂志 1999; 17: 61
- 7 廖二元,超楚生. 内分泌学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 664-689
- 8 李少林,张永学. 核医学. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 344
- 9 黄盛才,施荣虎,彭盛梅. 131碘治疗合并严重肝功能损害的甲亢(附60例报告). 广西医科大学学报 2003; 20: 378-379
- 10 胡晖,张阳德,邓豪余,李新辉,梁昌华. <sup>131</sup>I结合人工肝支持系统治疗甲亢合并重型肝炎. 中华核医学杂志 2006; 26: 115-117
- 11 段仲平. 人工肝脏治疗学. 北京: 中国医药科学技术出版社, 2002: 3
- 12 张伦理,陈士彬,何江龙,史宇飞,杨小兰,王芝花. 分子吸附再循环系统治疗甲状腺功能亢进合并严重肝损害的临床研究. 中华肝脏病杂志 2007; 15: 707-708
- 13 李芹,李显蓉,邓存良. 病毒性肝炎合并甲状腺功能亢进症11例临床分析. 寄生虫病与感染性疾病 2004; 2: 109-110

编辑 曹丽鸥 电编 何基才