

慢性病毒性肝炎合并甲状腺疾病的临床研究

郭章林 马会乐 邱国华 路遥 韩俊梅 李明慧 谢尧

【摘要】目的 研究慢性乙型和丙型肝炎患者在干扰素治疗前及治疗期间出现甲状腺疾病的临床特征。**方法** 对2009年9月至2012年9月首都医科大学附属北京地坛医院住院诊断为慢性病毒性肝炎合并甲状腺疾病的143例患者的临床资料进行回顾性分析并加以归纳总结, 对其进行描述性分析, 分别监测干扰素治疗前、中、后游离甲状腺素(FT4)及促甲状腺激素(TSH)。**结果** 143例慢性病毒性肝炎合并甲状腺疾病患者, 男性38例, 女性105例; 其中聚乙二醇化干扰素(PegIFN) α -2a治疗前合并甲状腺疾病85例, 23例男性患者中甲状腺功能亢进者13例(56.5%)和甲状腺机能减退者10例(43.5%); 62例女性患者中甲状腺功能亢进者23例(37.1%)和甲状腺机能减退者39例(62.9%)。PegIFN- α -2a治疗中出现甲状腺疾病为58例, 既往无甲状腺疾病, 15例男性患者中甲状腺功能亢进者8例(53.3%)和甲状腺机能减退者7例(46.7%); 43例女性患者中甲状腺功能亢进者12例(27.9%)和甲状腺机能减退者31例(72.1%)。PegIFN- α -2a治疗中, 甲状腺疾病多出现在治疗的第4~6个月。**结论** 慢性肝炎患者中女性合并甲状腺疾病发病率较男性高, 且女性以甲状腺机能减退更常见。

【关键词】 肝炎, 乙型, 慢性; 肝炎, 丙型, 慢性; 甲状腺疾病; 甲状腺功能亢进; 甲状腺机能减退

Clinical study on chronic viral hepatitis with thyroid disease GUO Zhang-lin*, MA Hui-le, HAN Jun-mei, QIU Guo-hua, LU Yao, LI Ming-hui, XIE Yao. *First Internal Division, Jincheng Third People's Hospital, Jincheng, Shanxi 048026, China

Corresponding author: QIU Guo-hua, Email: Qiuguohua@263.net

【Abstract】 Objective To assess the frequency of thyroid dysfunction before and during interferon- α therapy in chronic hepatitis B (CHB) and C (CHC) patients. **Methods** The clinical datas of 143 chronic hepatitis patients with thyroid disease who were admitted in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from September 2009 to September 2012 were collected and analyzed, retrospectively. Free thyroxine (FT4) and thyrotropin (TSH) levels were measured before, during and after interferon- α treatment. **Results** Among the 143 chronic viral hepatitis patients with thyroid diseases, 38 male and 105 female patients. Among the 23 male patients with thyroid disorders before Peg-IFN- α 2a treatment, 13 (56.5%) had hyperthyroidism and 10 (43.5%) hypothyroidism. Among the 62 female patients with thyroid disorders before Peg-IFN- α -2a treatment, 23 (37.1%) had hyperthyroidism and 39 (62.9%) had hypothyroidism. There were 58 patients developed thyroid dysfunction during Peg-IFN- α -2a treatment. Among the 15 male patients, 8 (53.3%) had hyperthyroidism and 7 (46.7%) hypothyroidism, and 12 (27.9%) had hyperthyroidism and 31 (72.1%) hypothyroidism among the 43 female patients. During Peg-IFN- α -2a treatment, thyroid disorders happened mostly in the 4 to 6 months after the beginning of treatment. **Conclusions** The incidence of thyroid disorders is higher in female patients with chronic hepatitis than in male patients, and female with hypothyroidism is more common.

【Key words】 Hepatitis B, chronic; Hepatitis C, chronic; Thyroid disorders; Hyperthyroidism; Hypothyroidism

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.04.015

作者单位: 048026 晋城市, 晋城市第三人民医院内一科(郭章林、马会乐、韩俊梅); 首都医科大学附属北京地坛医院(邱国华、路遥、李明慧、谢尧)

通讯作者: 邱国华, Email: Qiuguohua@263.net

第一作者: 郭章林、马会乐为共同第一作者

越来越多的研究表明, 肝脏疾病与甲状腺疾病之间存在着密切的关系。而肝脏疾病, 尤其慢性病毒性肝炎(乙型、丙型肝炎)是导致肝硬化及肝细胞癌等晚期肝病的主要病因之一, 严重危害人们健康。抗病毒治疗能改善肝脏炎症、抑制肝纤维化及防止病情进展。慢性病毒性肝炎与甲状腺疾病的关系已受到广泛关注, 尤其在干扰素(IFN)抗病毒治疗过程中发生率较高。为了能更好地观察慢性病毒性肝炎合并甲状腺疾病的临床特征, 为临床医师抗病毒治疗提供指导。本文就首都医科大学附属北京地坛医院住院收治的143例慢性病毒性肝炎合并甲状腺疾病患者的临床资料进行回顾性分析。

资料与方法

一、研究对象

本研究中病例均为2009年9月至2012年9月首都医科大学附属北京地坛医院住院收治并确诊为慢性病毒性肝炎合并甲状腺疾病的患者共143例; 其中男性38例, 女性105例, 年龄12~74岁, 平均年龄48.93岁; 乙型肝炎患者55例, 丙型肝炎患者88例; 甲状腺功能亢进患者56例, 甲状腺机能减退患者87例。本研究给予干扰素抗病毒治疗患者均签订抗病毒治疗知情同意书。研究对象的一般临床资料见表1。

二、诊断标准

所有病毒性肝炎患者诊断均符合2000年西安会议制定的《病毒性肝炎防治方案》的标准^[1]; 甲状腺疾病的诊断依据《实用内科学》(第13版)^[2]中的标准, 同时排除感染HAV、HDV、HEV或其他类型的病毒性肝炎, 以及伴有其他严重疾病(如恶性肿瘤、严重的心、肺、肾、消化疾病、精神疾病、糖尿病)。

三、治疗方法

适合应用干扰素治疗的患者均应用PegIFN- α -

2a(上海罗氏制药有限公司)135 μ g/次(体重<60 kg)或180 μ g/次(体重 \geq 60 kg), 皮下注射, 1次/周, 慢性丙型肝炎患者联合利巴韦林(RBV)900 mg/d, 疗程48周。

四、检测方法

实时荧光定量RT-PCR法检测HBV DNA及HCV RNA, 下限为 5×10^2 拷贝/ml; 内分泌实验室采用电化学发光方法测定甲状腺功能: 血清三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3; 正常值0.58~1.59 ng/ml)、血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3; 正常值1.71~3.71 pg/ml)、血清甲状腺素(thyroxine, T4; 正常值4.84~11.72 μ g/dl)、血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT4; 正常值0.70~1.48 ng/dl)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH, 正常值0.35~4.94 μ U/ml)。

五、分析方法

本研究对所收集数据做描述性分析。

结 果

一、干扰素治疗前慢性肝炎合并甲状腺疾病的临床特征

85例慢性肝炎合并甲状腺疾病, 男性23例, 女性62例, 其中男性发生甲状腺功能亢进及甲状腺机能减退的比例分别为56.5%(13/23)和43.5%(10/23), 女性发生甲状腺功能亢进及甲状腺机能减退比例分别为37.1%(23/62)和62.9%(39/62), 见表2。

二、干扰素治疗中慢性肝炎合并甲状腺疾病的临床特征

58例慢性肝炎合并甲状腺疾病, 治疗前均甲状腺功能正常, 治疗中出现甲状腺疾病, 男性15例, 女性43例, 其中男性发生甲状腺功能亢进及

表1 研究对象的一般临床资料

组别	男/女(例)	平均年龄(岁)
乙型肝炎组	18/37	47.65
丙型肝炎组	20/68	49.73
甲状腺功能亢进组	21/35	46.78
甲状腺机能减退组	17/70	50.31

表2 干扰素治疗前不同性别及肝炎类型患者发生甲状腺疾病的比较 [例(%)]

组别	例数	乙型肝炎	丙型肝炎
甲状腺功能亢进	36	22 (61.1)	14 (38.9)
男性	13	9 (69.2)	4 (30.8)
女性	23	13 (56.5)	10 (43.5)
甲状腺机能减退	49	20 (40.8)	29 (59.2)
男性	10	4 (40.0)	6 (60.0)
女性	39	16 (41.0)	23 (59.0)

表3 干扰素治疗中不同性别及肝炎类型患者发生甲状腺疾病的比较 [例 (%)]

组别	例数	乙型肝炎	丙型肝炎
甲状腺功能亢进	20	7 (35.0)	13 (65.0)
男性	8	3 (37.5)	5 (62.5)
女性	12	4 (33.3)	8 (66.7)
甲状腺机能减退	38	6 (15.8)	32 (84.2)
男性	7	2 (28.5)	5 (71.5)
女性	31	4 (12.9)	27 (87.1)

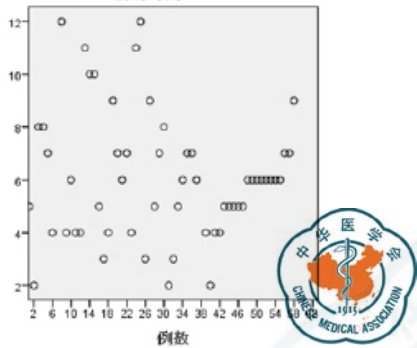


图1 干扰素治疗中慢性肝炎发生甲状腺疾病的时间分布

甲状腺机能减退的比例分别为53.3% (8/15) 和46.7% (7/15), 女性发生甲状腺功能亢进及甲状腺机能减退比例分别为27.9% (12/43) 和72.1% (31/43), 见表3。

三、应用干扰素治疗中慢性肝炎发生甲状腺疾病的时间

58例慢性肝炎合并甲状腺疾病, 治疗前均甲状腺功能正常, 治疗中出现甲状腺功能异常, 出现甲状腺功能异常的时间分别为治疗1~3个月7例 (11.8%), 4~6个月29例 (50.0%), 7~9个月14例 (24.1%), 10~12个月8例 (14.1%), 见图1。

讨 论

本研究结果显示, 143例慢性病毒性肝炎合并甲状腺疾病患者, 干扰素治疗前女性慢性病毒性肝炎患者更易引起甲状腺疾病; 干扰素抗病毒治疗中甲状腺疾病发病率女性高于男性。表明女性在慢性病毒性肝炎患者具有潜伏性甲状腺功能异常, 应用干扰素时可诱发, 与桑艳红等^[3]、徐玲玲等^[4]研究报道发现女性是发生干扰素诱发的甲状腺疾病的独立危险因素, 干扰素抗病毒治疗中甲状腺疾病多见于女性相一致。因此, 性别因素在干扰素抗病毒致甲状腺疾病中有重要的意义。

肝脏与甲状腺之间存在密切的关系, 肝脏是甲状腺激素代谢、转化、排泄、脱碘和降解的重要器官, 也是载体蛋白的合成场所。当肝细胞受损时, 肝功能明显改变, 血清甲状腺激素甚至促甲状腺激

素水平发生相应的变化^[5]。干扰素诱发的甲状腺疾病从临床表现上可分为甲状腺功能亢进和甲状腺机能减退。

本研究发现未进行干扰素治疗前, 病毒性肝炎合并甲状腺疾病女性发病率高于男性, 女性中丙型肝炎患者较乙型肝炎患者患甲状腺疾病几率大, 并且以甲状腺机能减退为主。有研究报道, 甲状腺疾病在普通人群中, 男女发病比例均约为1:3~1:6, 提示甲状腺疾病可能与性激素有关^[6]。慢性丙型肝炎患者自身抗体的阳性率高于普通人群^[7]。也有报道HCV感染可以引起自身免疫性反应^[8], 如混合性冷球蛋白血症、干燥综合征, 而甲状腺疾病的发生与自身免疫功能紊乱密切相关^[6], 故慢性丙型肝炎患者很有可能存在甲状腺激素水平异常及抗-甲状腺, 但此方面的文献报道相对较少。

目前关于丙型肝炎病毒诱导甲状腺疾病的机制可能为: 在自身抗原表达和分子拟态中病毒诱导和遗传网的改变, 热休克的形成及非免疫细胞中主要组织相容性复合体抗原的诱导; 亦可能为在遗传个体中感染因子与遗传因素相互作用诱导了甲状腺疾病^[9]。目前关于乙型肝炎病毒如何直接引起甲状腺疾病少有报道。

本研究发现IFN治疗中出现甲状腺功能异常的患者, 治疗前甲状腺功能均正常, 男性患者应用IFN治疗出现甲状腺功能亢进及甲状腺机能减退的例数均等; 对于女性患者而言, 出现甲状腺机能减退例数明显多于甲状腺功能亢进。在IFN的治疗过程中, 有报道认为IFN对甲状腺有直接或免疫介导作用, 同时其可抑制甲状腺细胞摄取碘及甲状腺激素的合成, 可引起部分患者发生甲状腺疾病^[10]。陈新月等^[11]研究结果提示IFN抗病毒治疗引起甲状腺机能减退发生率高于甲状腺功能亢进。以上均提示IFN可引起甲状腺疾病, 以甲状腺机能减退为多。而对于男性患者甲状腺功能亢进及甲状腺机能减退例数均等, 而女性患者以甲状腺机能减退为多, 目前关于这方面的发病机制研究少有报道, 可能与病例的选择、病例数少以及地域差别相关, 有待进一步研究证实。

目前关于IFN对甲状腺功能影响的报道不一,有研究报道IFN抗病毒治疗中,诱导生成甲状腺自身抗体是其原因之一^[12]。有前瞻性研究显示,接受IFN治疗的丙型肝炎患者中有15%发展成临床甲状腺疾病,40%产生抗-甲状腺。也有报道认为IFN对甲状腺的直接作用或免疫介导而引发,IFN可抑制甲状腺细胞摄取碘及甲状腺激素的合成^[13];另外,IFN还可刺激机体复杂的细胞因子连锁反应,从而激活免疫系统,进而引发甲状腺功能异常。

本研究发现慢性病毒性肝炎在干扰素抗病毒治疗中,甲状腺疾病发病时间多集中在4~6个月,在此期间应严密监测甲状腺功能,及早发现并预防甲状腺疾病的发生,必要时给予甲状腺疾病治疗。

综上所述,我国人群慢性病毒性肝炎有相当一部分患者需要应用干扰素治疗。本研究中发现,慢性病毒性肝炎干扰素治疗前及治疗期间易合并甲状腺疾病,女性较男性发病率高,女性以合并甲状腺机能减退为主,且甲状腺疾病多在干扰素使用4~6个月时发病率高,因此在干扰素抗病毒时要严密监测甲状腺功能,尤其是对于女性患者;对疗程较长、药物剂量较大的患者必须追踪随访,预防并发症的发生,出现并发症后及时处理。但目前关于病毒性肝炎患者干扰素治疗前及期间合并甲状腺疾病的某些病因和发病机制尚未明确。可能与检测方法和研究人群的差异有关,因此需要把年龄、性别、病毒类型、基因易感性、地理分布以及饮食碘摄入的差异等因素进行综合分析。由于本研究收集的样本量有限,未做统计学分析,仍需要进一步大样本的临床资料进行统计学分析,加以总结验证,为临床抗病毒治疗提供指导。

郭章林, 马会乐, 邱国华, 等. 慢性病毒性肝炎合并甲状腺疾病的临床研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(4): 534-537.

参考文献

- 1 中华医学会传染病、寄生虫病学分会与肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- 2 陈灏珠主编. 实用内科学. 13版. 北京:人民卫生出版社, 2009:1261-1280.
- 3 桑艳红. 干扰素- α 所致甲状腺功能异常6例诊治分析. 中国现代医生,2010,48(21):121-122.
- 4 徐玲玲, 薛耀明, 孙剑. 干扰素 α 治疗病毒性肝炎引起的甲状腺疾病. 国际内分泌代谢杂志,2009,29(6):10-13.
- 5 张文杰, 李朝霞, 田淑菊, 等. 慢性丙型肝炎患者干扰素治疗前后甲状腺激素检测的临床意义. 兰州大学学报, 2009,35(3):72-74.
- 6 杨榕, 单忠艳, 李玉妹, 等. 甲状腺自身免疫性抗体与丙型肝炎病毒感染的相关性分析. 中华传染病杂志,2009,27(3):138-141.
- 7 Kee KM, Lee CM, Wang JH, et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin:incidence, associated factors and prognosis. J Gastroenterol Hepatol,2006,21(1):319-326.
- 8 连小兰, 白耀, 孙梅励, 等. 血清抗甲状腺球蛋白抗体和抗甲状腺过氧化物酶抗体测定的临床诊断意义. 中国医学科学院学报,2004,26(6):677-681.
- 9 Tomer Y, Davies,TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. Endocr Rev,2003,24(5):694-717.
- 10 刘艳辉. 干扰素治疗慢性肝炎对甲状腺功能影响的实验室分析. 临床和实验医学杂志,2012,11(7):505-506.
- 11 陈新月, 黄燕翔, 马丽娜, 等. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗患者甲状腺功能异常及其影响因素. 中华肝脏病杂志,2012,20(3):216-220.
- 12 钱静, 刘勇钢. 甲状腺与肝脏病关系的研究进展. 世界华人消化杂志,2009,17(12):1167-1170.
- 13 陈智, 潘修成. 丙型肝炎与自身免疫性疾病. 中华肝脏病杂志,2006,14(3):236-237.

(收稿日期: 2012-12-24)

(本文编辑: 孙荣华)