

# 分化型甲状腺癌患者肝功能损害与甲状腺功能减退的关系

明慧, 张桂芝, 李玮, 李承霞, 谭建

(天津医科大学总医院核医学科, 天津 300052)

**摘要** 目的: 研究分化型甲状腺癌(DTC)患者<sup>131</sup>I治疗前肝功能损害与甲状腺功能减退的关系。方法: 收集拟行<sup>131</sup>I治疗前的200例DTC患者的临床资料, 根据患者接受<sup>131</sup>I治疗前促甲状腺激素(TSH)值的不同, 将其分为1组(TSH<30 mU/L)、2组(30 mU/L<TSH<100 mU/L)、3组(100 mU/L<TSH<150 mU/L)、4组(TSH>150 mU/L)。根据各组临床资料, 使用SPSS17.0软件进行单因素方差分析、独立样本 $t$ 检验、Pearson及Spearman相关分析其差异。结果: 200例患者中肝功能正常组145例, 肝功能异常组55例, 其中肝功能异常组中丙氨酸转氨酶(ALT)异常者36例、天冬氨酸转氨酶(AST)异常者18例、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GGT)异常者18例、总胆红素(TBIL)及直接胆红素(DBIL)异常者8例。当TSH处于不同阶段时, 相应的血清白蛋白、ALT、AST及碱性磷酸酶均值未见明显差异( $P>0.05$ )。但当30 mU/L<TSH<100 mU/L, 其相对应的 $\gamma$ -GGT、TBIL及DBIL均高于TSH>150 mU/L组( $P<0.05$ )。性别、年龄及TSH值对于肝功能的影响有统计学意义( $P<0.05$ )。是否伴有桥本甲状腺炎及是否合并局部或远处转移对肝功能无明显影响( $P>0.05$ )。结论: DTC患者<sup>131</sup>I治疗前甲状腺功能减退对肝脏转氨酶无明显影响, 主要引起肝脏 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶、总胆红素及直接胆红素的异常升高。

**关键词** 分化型甲状腺癌; <sup>131</sup>I; 甲状腺功能减退; 肝功能损害

**中图分类号** R817

**文献标志码** A

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)治疗包括手术治疗、术后放射性碘(<sup>131</sup>I)和促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制治疗<sup>[1]</sup>。<sup>131</sup>I是DTC术后治疗的重要手段之一, 已经有50多年历史。研究表明大剂量<sup>131</sup>I治疗DTC对肝肾功能无明显影响<sup>[2-3]</sup>。在DTC患者术后行<sup>131</sup>I治疗前, 为了增加残留甲状腺组织及转移灶<sup>131</sup>I的摄取, 要求患者提高TSH水平, 使TSH>30 mU/L。但临床研究发现, 在患者甲状腺功能减退(简称甲减)时, 患者肝功能常发生异常。因此, 本文研究DTC患者<sup>131</sup>I治疗前肝功能损害与甲减的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 收集2014年8月-2015年3月在天津医科大学总医院核医学科进行<sup>131</sup>I治疗的DTC患者的临床资料。资料剔除标准: 既往有肝病史; 使用降血脂药物者; 近期服用保肝药物者; 长期饮酒者。共有200例患者符合入选标准, 其中男性61例(30.5%), 女性139例(69.5%), 平均年龄(47.3±12.3)(14~73)岁。DTC诊断均经手术后病理学检查证实, 其中合并桥本甲状腺炎者36例。

**1.2 分组** 根据200例患者接受<sup>131</sup>I治疗前TSH

值的不同分为1组(TSH<30 mU/L)、2组(30 mU/L<TSH<100 mU/L)、3组(100 mU/L<TSH<150 mU/L)、4组(TSH>150 mU/L)。

## 1.3 方法

**1.3.1 <sup>131</sup>I治疗前准备** 所有患者均停用甲状腺激素2~4周, 严忌碘及低碘饮食1个月。入院后常规测身高、体质量, 检查血常规、肝肾功能、血脂、血清促甲状腺素、血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)及血清甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)等。

**1.3.2 肝功能检测指标** 主要包括: 血清白蛋白(Alb, U/L)、丙氨酸转氨酶(ALT, U/L)、天冬氨酸转氨酶(AST, U/L)、碱性磷酸酶(ALP, U/L)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GGT, U/L)、总胆红素(TBIL, mmol/L)及直接胆红素(DBIL, mmol/L)。肝功能损害, 规定为ALT、AST、 $\gamma$ -GGT、TBIL及DBIL的异常增高。

**1.4 数据分析** 采用SPSS17.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析、独立样本 $t$ 检验、Pearson及Spearman相关分析其差异。计数资料使用 $\chi^2$ 检验进行分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 200例入选患者中, 共有55例患者出现肝功能损害。1组有8人入选, 平均年龄为(52.2±10.6)岁, 其中有2例出现肝功能异常, 占全

作者简介 明慧(1989-), 女, 硕士在读, 研究方向: 影像医学与核医学; 通信作者: 谭建, E-mail: tanpost@163.com; 李玮: E-mail: weiwei\_tianjin@fox mail.com。

部肝功能损害患者的3.5%。2组有84人入选,平均年龄为(51.1±10.5)岁,其中有30例出现肝功能异常,占全部肝功能损害患者的54.4%。3组有59人入选,平均年龄为(48.2±12.2)岁,其中有13例出现肝功能损害,占全部肝功能损害患者的23.6%。4组有49人入选,平均年龄为(38.6±12.4)岁,其中有10例出现肝功能损害,占全部肝功能损害患者的18.2%。

2.2 各组患者肝功能的比较 见表1。单因素方差分析结果表明当TSH处于不同阶段时,相应的Alb、ALT、AST及ALP均值未见明显差异( $P>0.05$ )。但当30 mU/L<TSH<100 mU/L,其相对应的 $\gamma$ -GGT、

TBIL及DBIL均高于TSH>150 mU/L组( $P<0.05$ )。

2.3 各组TSH水平与肝功能相关性比较 见表2。结果表明DTC患者术后行<sup>131</sup>I治疗前,其TSH值与肝功能Alb、ALT、AST、ALP无明显相关性,而与 $\gamma$ -GGT、DBIL、TBIL呈负相关。

2.4 肝功能与其他因素的关系 见表3。肝功能与患者是否合并桥本甲状腺炎及是否合并局部或远处转移无关。Alb、ALT、AST、ALP的值与性别无关,而男性的 $\gamma$ -GGT、TBIL、DBIL比女性高,差异有统计学意义;ALT、TBIL、DBIL的值与年龄无关,当患者年龄大于等于45岁时,其相应AST、ALP、 $\gamma$ -GGT高于年龄小于45岁组( $P<0.05$ )。

表1 不同TSH水平组间肝功能比较

组别	n	Alb/(U/L)	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	ALP/(U/L)	$\gamma$ -GGT/(U/L)	TBIL/(mmol/L)	DBIL/(mmol/L)
1	8	44.00±7.19	25.50±15.30	25.25±13.36	68.29±33.36	21.71±20.02	10.37±2.52	3.46±1.00
2	84	47.55±2.73	32.76±37.05	27.45±12.59	67.64±22.06	28.62±21.08	10.78±4.81	3.33±1.43
3	59	47.64±3.03	26.44±15.63	24.80±8.86	66.10±17.87	25.08±18.23	9.55±4.59	3.01±1.21
4	49	47.92±2.79	25.88±15.21	25.15±10.63	66.16±20.38	20.06±11.62	8.94±4.58	2.70±1.17
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组1, TSH<30 mU/L; 组2, 30 mU/L<TSH<100 mU/L; 组3, 100 mU/L<TSH<150 mU/L; 组4, TSH>150 mU/L

表2 不同TSH水平组中TSH值与肝功能相关性分析

TSH	Alb	ALT	AST	ALP	$\gamma$ -GGT	TBIL	DBIL
Pearson 相关性	0.106	-0.095	-0.059	-0.085	-0.153	-0.168	-0.202
显著性	0.131	0.178	0.404	0.233	0.030	0.017	0.004
Spearman 相关性	0.097	-0.073	-0.047	-0.074	-0.231	-0.211	-0.230
显著性	0.169	0.305	0.503	0.294	0.004	0.003	0.001

表3 DTC患者肝功能与其他因素的关系

项目	Alb/(U/L)	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	ALP/(U/L)	$\gamma$ -GGT/(U/L)	TBIL/(mmol/L)	DBIL/(mmol/L)
性别							
男	48.03±4.07	34.36±19.02	27.39±11.14	67.08±18.56	30.43±15.66	11.26±4.50	3.46±1.47
女	47.30±2.66	26.54±29.40	25.41±11.12	65.74±21.18	22.94±19.21	9.37±4.63	2.92±1.12
P	0.202	0.058	0.249	0.671	0.008	0.008	0.006
年龄/岁							
<45	48.19±2.75	26.42±17.23	23.48±8.89	59.66±15.48	21.34±14.46	9.533±4.75	1.97±1.34
≥45	47.15±3.32	30.33±30.89	27.43±11.97	69.79±21.80	27.43±20.10	10.19±4.61	3.15±1.28
P	0.244	0.327	0.016	0.001	0.026	0.343	0.353
转移							
是	47.97±2.75	28.65±18.01	26.35±11.65	65.57±19.30	26.43±18.48	9.99±4.80	3.12±1.39
否	46.71±3.80	29.74±17.22	26.18±11.55	67.28±21.88	22.99±17.98	10.21±4.81	3.02±1.12
P	0.352	0.784	0.919	0.568	0.203	0.689	0.58
HT							
是	47.33±2.25	24.86±16.34	24.61±11.10	65.11±19.36	25.61±15.34	8.13±3.75	2.78±1.06
否	47.56±3.39	29.95±18.22	26.66±11.68	66.42±20.06	25.10±18.68	10.44±4.08	3.15±1.34
P	0.627	0.303	0.338	0.726	0.881	0.263	0.127

HT:桥本甲状腺炎

### 3 讨论

$^{131}\text{I}$  是 DTC 患者术后治疗的重要手段之一, 包含清甲治疗和清灶治疗。正常甲状腺滤泡上皮细胞和 DTC 细胞的胞膜上表达钠碘协同转运体, 在 TSH 刺激状态下可充分摄取  $^{131}\text{I}$ 。因此, 通常在  $^{131}\text{I}$  治疗前需要升高血清 TSH 水平。研究表明, 血清 TSH > 30 mU/L 后可增加 DTC 肿瘤组织对  $^{131}\text{I}$  的摄取<sup>[1]</sup>。目前在国内通常通过升高内源性 TSH 水平来实现。因此, 本研究中所有患者停用左甲状腺激素 2~4 周。

有研究发现, 脂肪肝患者 ALT、AST 在正常参考值范围内增高<sup>[4]</sup>。而本研究中, 由于患者 DTC 术后停用左甲状腺激素 2~4 周, 处于甲减状态, 致使血脂短时间内升高。本文进一步分析了血脂对肝功能的影响, 发现 DTC 患者术后行  $^{131}\text{I}$  治疗前, 其 TC 与 ALT、AST 正相关; TG 与 ALP 正相关, 与 TBIL 负相关; HDL 与 ALP 负相关; LDL 与 AST 正相关。Yao 等<sup>[5]</sup>认为甲减并不引起非酒精性脂肪肝 (NAFLD), 其仅降低饱和脂肪酸的含量, 且在给予甲状腺激素治疗后饱和脂肪酸含量增加。Sinha 等<sup>[6]</sup>提出, 甲减增加脂肪酸在白色脂肪组织中的摄取并降低脂肪酸在肝内的摄取, 是 NAFLD 形成的危险因素。Santana-Farre 等<sup>[7]</sup>提出甲状腺功能在肝的正常生理期中起着关键作用。Burra<sup>[8]</sup>发现甲减时, 肝组织学检查通常是正常的, 很少出现纤维化。在原发性甲减中, 肝功能损害程度是轻微、可逆的, 并且当轻微甲减时, 肝功能损害程度不明显, 此时通过检测肝功能如 LDH、血脂等可以预测甲减的程度, 若给予甲状腺素替代治疗后, 肝功能恢复正常<sup>[9]</sup>。有学者对先天性甲减患儿的研究发现, 甲状腺功能越低下, 对肝功能损伤越严重<sup>[10]</sup>。Targher 等<sup>[11]</sup>回顾性研究门诊患者甲状腺激素与肝脏酶活性之间的关系时, 发现当 TSH > 4.5 mU/L 时, ALT、 $\gamma$ -GGT 显著升高。在实验动物研究方面, Gupta 等<sup>[12]</sup>使用硫脲类引起小鼠甲减, 给药后呼吸、心率、体温、食物摄取都下降,  $T_4$  在第 7 天明显下降, 而 TSH、ALP、AST、ALT 明显升高。Cano-Europa 等<sup>[13]</sup>提出虽然甲硫咪唑诱导产生甲减时会产生肝损害, 但是这种影响不是甲减本身的作用, 而是药物所致。

甲减可能导致胆道排空延迟<sup>[14]</sup>, 有研究表明甲减时, 胆红素 UDP-葡萄糖醛酸转移酶的活性降低, 导致胆红素的排泄减少, 并提示甲减与肝功能异常是可逆的, 肝损伤可恢复<sup>[15]</sup>; 甲减会引起肝胆红素 UDP-葡萄糖醛酸转移酶的活性增强和对硝基酚酶活性降低, 引起胆汁淤积 (胆汁和胆盐排泄减少 50%, 而血清结合胆红素比例增加)<sup>[16]</sup>。胆总管结石

与甲减显著相关<sup>[17-18]</sup>。Ajala 等<sup>[19]</sup>认为肝功能与甲状腺功能明显相关, 甲状腺功能紊乱影响肝脏功能, 引起肝脏酶及总胆红素的升高。本研究首次对 DTC 术后拟行  $^{131}\text{I}$  治疗的患者进行肝损害原因分析发现, 短期内甲减并不引起肝脏酶的改变, 可引起肝脏  $\gamma$ -GGT、TBIL 及 DBIL 的升高。

但是, 甲减可以降低门脉高压, 因而当肝脏本身有疾病时, 甲减可以抑制肝损害的进展, 对肝脏起着保护作用<sup>[20-24]</sup>。Grant<sup>[25]</sup>表示甲状腺激素作为一种抗氧化剂, 作用于细胞内产生抗氧化作用, 减少活性氧的积累, 可以抵抗氧化应激, 从而防止肝脏细胞的损伤; Ohkubo 等<sup>[26]</sup>也提出肝功能紊乱可能与甲减引起的肝细胞内氧化应激有关。对于甲减对肝脏的影响, Oren<sup>[8]</sup>分析其原因可能是: (1) 甲状腺功能亢进 (简称甲亢) 引起高代谢状态并增加肝细胞对氧的需求, 然而肝脏血流并未增加很多, 肝细胞坏死、慢性肝脏炎症就产生了, 因此在甲亢状态时, 肝脏受损; (2) 最近的研究发现, 甲状腺激素通过增加活性氧的产生, 因而可能增加小鼠肝细胞的氧化损伤; (3) Kupffer 细胞增生, 随后白细胞分叶核的渗入加重肝细胞的损伤。

研究发现, DTC 患者中女性比例高于男性。本研究中, 女性人数明显高于男性, 但分析 DTC 患者术后行  $^{131}\text{I}$  治疗前肝功能损害的原因时, 发现性别对于肝脏转氨酶无明显差异, 而在比较  $\gamma$ -GGT、TBIL 及 DBIL 时, 男性患者的各项指标皆明显高于女性 ( $P < 0.05$ )。当研究年龄对肝功能的影响时发现, 当把年龄分为大于等于 45 岁组及小于 45 岁组时, 两组肝功能指标中 ALT、TBIL 及 DBIL 的值未见明显差异, 而当患者年龄大于等于 45 岁时, 其相应的 AST、ALP 及  $\gamma$ -GGT 均高于年龄小于 45 岁组 ( $P < 0.05$ ) (表 3)。

多数学者研究发现, 自身免疫性甲状腺炎患者常合并自身免疫性肝损害, 女性多见<sup>[27-31]</sup>。8.2% 系统性自身免疫疾病患者合并格雷夫斯病或桥本甲状腺炎<sup>[31]</sup>。在印度, 39.4% 自身免疫性肝炎患者存在其他相关的自身免疫性疾病, 而自身免疫性甲状腺炎则最常见<sup>[30]</sup>。本研究中 DTC 术后患者病理证实有桥本甲状腺炎 36 例 (18%), 其肝功能与无桥本甲状腺炎患者比较未见明显差异。本研究还分析了合并转移的患者与未合并转移的患者的肝功能, 发现是否合并转移并不会影响肝脏功能。

综上所述, DTC 患者  $^{131}\text{I}$  治疗前甲减对肝脏转氨酶无明显影响, 主要引起肝脏  $\gamma$ -GGT、TBIL、DBIL 的异常升高。同时肝功能异常与性别及年龄有关。

## 参考文献:

- [1] 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J].中国肿瘤临床, 2012,33(17):1249
- [2] 代文莉,崔邦平,胡涛,等.甲状腺癌<sup>131</sup>I治疗对肝肾功能及白细胞影响[J].现代肿瘤医学,2012,20(1):59
- [3] 吴书其,李瑾,叶智轶,等.分化型甲状腺癌<sup>131</sup>I治疗对患者肝肾功能的影响[J].上海交通大学学报:医学版,2010,30(3):271
- [4] 周燕,王绩凯,黄凯,等.脂肪肝患者肝功能与血脂水平关系[J].中国公共卫生,2011,27(1):101
- [5] Yao X, Hou S, Zhang D, et al. Regulation of fatty acid composition and lipid storage by thyroid hormone in mouse liver[J]. Cell Biosci, 2014, 4: 38
- [6] Sinha R A, Singh B K, Yen P M. Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism[J]. Trends Endocrinol Metab, 2014, 25(10):538
- [7] Santana-Farré R, Mirecki-Garrido M, Bocos C, et al. Influence of neonatal hypothyroidism on hepatic gene expression and lipid metabolism in adulthood[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e37386
- [8] Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2013, 27(4): 553
- [9] Tajiri J, Shimada T, Naomi S, et al. Hepatic dysfunction in primary hypothyroidism[J]. Endocrinol Jpn, 1984, 31(1): 83
- [10] 李春枝,卫海燕,古建平,等.先天性甲状腺功能减退症对儿童肝功能的影响[J].中国现代医生,2013,51(23):23
- [11] Targher G, Montagnana M, Salvagno G, et al. Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2008, 68(3): 481
- [12] Gattani A, Gupta K K, Moolchandani A, et al. The influence of experimental hypothyroidism on hepatic and renal function in rams in an arid tropical environment [J]. Veterinarski Arhiv, 2013, 83(2): 161
- [13] Cano-Europa E, Blas-Valdivia V, Lopez-Galindo G E, et al. Methimazole-induced hypothyroidism causes alteration of the REDOX environment, oxidative stress, and hepatic damage; events not caused by hypothyroidism itself[J]. Ann Hepatol, 2010, 9(1): 80
- [14] Laukkanen J, Sand J, Saaristo R, et al. Is bile flow reduced in patients with hypothyroidism[J]. Surgery, 2003, 133(3): 288
- [15] Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver[J]. QJM, 2002, 95(9): 559
- [16] Van Steenberghe W, Fevery J, De Vos R, et al. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. I.Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the hepatic transport of bilirubin mono- and diconjugates in the Wistar rat[J]. Hepatology, 1989, 9(2): 314
- [17] Laukkanen J, Kiudelis G, Lempinen M, et al. Increased prevalence of subclinical hypothyroidism in common bile duct stone patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(11): 4260
- [18] Inkinen J, Sand J, Nordback I. Association between common bile duct stones and treated hypothyroidism[J]. Hepatogastroenterology, 2001, 47(34): 919
- [19] Ajala M O, Ogunro P S, Fasanmade O A. Relationship between liver function tests and thyroid hormones in thyroid disorders[J]. Niger Postgrad Med J, 2013, 20(3): 188
- [20] Oren R, Brill S, Dotan I, et al. Liver function in cirrhotic patients in the euthyroid versus the hypothyroid state[J]. J Clin Gastroenterol, 1998, 27(4): 339
- [21] Bruck R, Frenkel D, Shirin H, et al. Hypothyroidism protects rat liver from acetaminophen hepatotoxicity[J]. Dig Dis Sci, 1999, 44(6): 1228
- [22] Bruck R, Oren R, Shirin H, et al. Hypothyroidism minimizes liver damage and improves survival in rats with thioacetamide induced fulminant hepatic failure[J]. Hepatology, 1998, 27(4): 1013
- [23] Oren R, Sikuler E, Wong F, et al. The effects of hypothyroidism on liver status of cirrhotic patients[J]. J Clin Gastroenterol, 2000, 31(2): 162
- [24] Oren R, Dotan I, Brill S, et al. Altered thyroid status modulates portal pressure in normal rats[J]. Liver, 1999, 19(5): 423
- [25] Grant N. The role of triiodothyronine-induced substrate cycles in the hepatic response to overnutrition: thyroid hormone as an antioxidant[J]. Med Hypotheses, 2007, 68(3): 641
- [26] Ohkubo K, Ihara K, Ohga S, et al. Hypothyroidism and levothyroxine-responsive liver dysfunction in a patient with ring chromosome 18 syndrome [J]. Thyroid, 2012, 22(10): 1080
- [27] Tozzoli R, Sorrentino M C, Bizzaro N. Detecting multiple autoantibodies to diagnose autoimmune co-morbidity (multiple autoimmune syndromes and overlap syndromes): a challenge for the autoimmunologist[J]. Immunol Res, 2013, 56(2/3): 425
- [28] Teufel A, Weinmann A, Kahaly G J, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis[J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44(3): 208
- [29] Efe C, Wahlin S, Ozaslan E, et al. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012, 24(5): 531
- [30] Choudhuri G, Somani S K, Baba C S, et al. Autoimmune hepatitis in India:profile of an uncommon disease[J]. BMC Gastroenterol, 2005, 5:27
- [31] Biró E, Szekanecz Z, Czirájk L, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases[J]. Clin Rheumatol, 2006, 25(2): 240

(2015-04-30 收稿)