

病毒性肝炎干扰素治疗与甲状腺疾病患病的临床分析

胡虹英, 李新刚, 崔雅菁, 马伟杰, 邢卉春, 谢雯 (首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015)

摘要: 目的 研究病毒性肝炎进行干扰素治疗前和治疗中甲状腺疾病的临床特点及相关危险因素。方法 临床收集慢性病毒性肝炎(乙型和丙型)患者应用干扰素治疗共185例, 进行跟踪随访1年, 对其临床资料进行统计学分析, 探索病毒性肝炎与甲状腺疾病发病的相关因素。结果 185例患者中, 男性115例, 女性70例, 慢性乙型病毒性肝炎(乙型肝炎组)98例, 慢性丙型病毒性肝炎(丙型肝炎组)87例。干扰素治疗前甲状腺异常患者共27例, 男性4例, 女性23例, 基线时甲状腺异常的发生率男性3.5%(4/115), 女性32.9%(23/70), 女性高于男性; 治疗前乙型肝炎组甲状腺异常7例(7.1%), 丙型肝炎组20例(23%), 丙型肝炎组患病率高于乙型肝炎组; 甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)浓度也表现为丙型肝炎组高于乙型肝炎组; 且差异均有统计学意义。干扰素治疗中甲状腺异常75例, 男性19例, 女性56例, 甲状腺异常发生率分别是男性16.5%, 女性80.0%, 女性明显高于男性; 治疗中乙型肝炎组甲状腺异常17例(17.3%), 丙型肝炎组58例(66.7%)丙型肝炎组高于乙型肝炎组, TPOAb浓度丙型肝炎组明显高于乙型肝炎组, 差异均有统计学意义。Logistic多元回归分析结果显示, 性别(女性)、病毒性肝炎类型(丙型肝炎)、甲状腺过氧化物酶抗体阳性是发生甲状腺异常的独立危险因素。结论 慢性丙型病毒性肝炎合并甲状腺过氧化物酶抗体阳性的患者, 干扰素治疗后更易出现甲状腺疾病, 女性尤为多见。

关键词: 病毒性肝炎; 干扰素; 甲状腺疾病

Clinical analysis of thyroid dysfunction before and during interferon therapy in viral hepatitis patients

HU Hong-ying, LI Xin-gang, CUI Ya-jing, MA Wei-jie, XING Hui-chun, XIE Wen (First Internal Division, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics and risk factors for thyroid disease in patients before and during interferon treatment in viral hepatitis patients. **Methods** Total of 185 patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C who received interferon treatments were enrolled. All patients took one year follow-up. Clinical data was analyzed to elucidate the relationship between IFN therapy and thyroid dysfunction. **Results** The 98 cases of chronic hepatitis B (CHB group) and 87 cases of chronic hepatitis C patients (CHC group) were enrolled. The 27 patients (14.6%) had thyroid dysfunction before IFN treatment. Less male patients (3.5%, 4/115) had thyroid dysfunction before IFN therapy than female patients (32.9%, 23/70). More CHC patients 23.0% (20/87) had thyroid dysfunction before IFN therapy than CHB patients (7.1%, 7/98). And more CHC patients were TPOAb positive before IFN treatment than CHB patients. More female patients (80.0%, 56/70) had thyroid dysfunction during IFN therapy than male patients (16.5%, 19/115). More CHC patients (66.7%, 58/87) had thyroid dysfunction during IFN therapy than CHB patients (17.3%, 17/98). And more CHC patients were TPOAb positive during IFN treatment than CHB patients. Logistic regression indicates that female, chronic hepatitis C and TPOAb positive are independent risk factors for thyroid dysfunction. **Conclusions** Female CHC patients with TPOAb positive are more likely to have thyroid disease.

Key words: Viral hepatitis; Interferon; Thyroid disease

慢性病毒性肝炎可以引起肝脏本身损伤和肝外的自身免疫反应。研究发现丙型肝炎与甲状腺功能紊乱有关,有学者^[1]提出,CHC患者12%伴有甲状腺功能减退症,20% TPOAb阳性;近年来,也有学者^[2]发现丙型肝炎患者自身免疫性甲状腺炎(AIT)发病率11.6%,明显高于乙型肝炎患者(2.6%)。尤其在干扰素(IFN)抗病毒治疗过程中,AIT发生率进一步升高。日本有学者^[3]发现,干扰素治疗丙型肝炎出现甲状腺功能异常患者80%存在TPOAb,而TPOAb阳性患者62.5%应用干扰素后出现甲状腺功能异常。因此,丙型肝炎与甲状腺疾病的关系十分密切。本研究选择185例病毒性肝炎应用IFN治疗48周患者,观察治疗前和治疗过程中甲状腺异常的发病情况,并分析相关危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2010年1月至2013年1月首都医科大学附属北京地坛医院诊治的肝炎患者185例,包括男性115例,女性70例,年龄22~63岁,平均年龄48岁。185例患者包括乙型肝炎98例,丙型肝炎87例,病程4~10年。均应用干扰素(IFN-α 2a或IFN-α 2b)治疗病毒性肝炎。治疗前、治疗中常规检测甲状腺功能、甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体。疗程中定期复查肝功能、血常规、HBV DNA和HCV RNA。

1.2 诊断标准 病毒性肝炎诊断均符合2000年西安会议的《病毒性肝炎防治方案》^[4],甲状腺疾病的诊断标准参照《中国甲状腺疾病诊治指南》^[5]。

1.3 方法 根据疾病分期,桥本甲状腺炎伴甲状腺功能减退症(临床期),给予做左甲状腺素钠干预治疗,定期监测甲状腺功能,继续使用干扰素;Graves病伴甲状腺功能亢进症(临床期),停用干扰素,并在内分泌科治疗甲亢;非自身免疫性甲状腺炎出现甲状腺功能亢症(临床期),除给予对症治疗外,暂停或减少干扰素用量;非自身免疫性甲状腺炎合并甲状腺功能减退症(临床期),短期给予左甲状腺素钠,继续干扰素治疗。

1.4 检测方法 应用电化学发光法测定甲状腺功能和甲状腺抗体:血清三碘甲状腺原氨酸TT₃(0.58~1.59 ng/ml)、血清甲状腺素TT₄(4.84~11.72 μg/dl)、血清游离三碘甲状腺原氨酸FT₃(1.71~3.71 uIU/ml)、血清游离甲状腺素FT₄(0.70~1.48 ng/dl)、促甲状腺激素TSH(0.35~4.94 pg/ml)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)(< 5.61 IU/ml),甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)(< 4.11 IU/ml)。

1.5 统计学处理 应用SPSS 16.0软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验,两样本率比较采用 χ^2 检验,采用Logistic分析,得出相应的独立危险因素并计算比值比(OR),P

表 1 干扰素治疗前发生甲状腺疾病的临床特点

组别	甲状腺功能减退 (例)	TPOAb (+) (例)	总计[例 (%)]	AIT (例)	non-AIT (例)	TPOAb浓度 (IU/mL, $\bar{x} \pm s$)
男性 (n = 115)	3	1	4 (3.6)	-	1	-
女性 (n = 70)	9	14	23 (32.9)	-	4	-
P	-	-	0.003	-	-	-
乙型肝炎组 (n = 98)	3	4	7 (7.1)	5	2	33.1 ± 14.7
丙型肝炎组 (n = 87)	9	11	20 (23.0)	17	3	53.6 ± 13.4
P	-	-	0.020	-	-	0.040

表 2 干扰素治疗中发生甲状腺疾病的临床特点

组别	甲状腺功能亢进 (例)	甲状腺功能减退 (例)	TPOAb (+) (例)	总计[例 (%)]	TPOAb浓度 (IU/mL, $\bar{x} \pm s$)
男性 (n = 115)	1	8	10	19 (16.5)	-
女性 (n = 70)	1	18	37	56 (80.0)	-
P	-	-	-	0.001	-
乙型肝炎组 (n = 98)	1	5	11	17 (17.3)	277.8 ± 124.7
丙型肝炎组 (n = 87)	1	20	37	58 (66.7)	523.4 ± 214.8
P	-	-	-	0.030	0.002

< 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干扰素治疗前和治疗中病毒性肝炎患者甲状腺发病率及疾病种类 185例患者纳入研究,乙型肝炎组98例,治疗前甲状腺功能减退和TPOAb阳性患者共7例(7.1%);丙型肝炎组87例,治疗前甲状腺功能减退和TPOAb阳性患者共20例(23%),丙型肝炎组甲状腺异常(包括甲状腺功能减退和TPOAb阳性)患病率高于乙型肝炎组,差异有统计学意义($P = 0.020$);TPOAb浓度也表现为丙型肝炎组高于乙型肝炎组,差异有统计学意义($P = 0.040$)。甲状腺疾病的病因分型为自身免疫性甲状腺炎(AIT)22例(乙型肝炎组5例,丙型肝炎组17例),非自身免疫性甲状腺炎(non-AIT)5例(乙型肝炎组2例,丙型肝炎组3例),二者例数比为4.4:1,见表1。干扰素治疗中甲状腺功异常75例,乙型肝炎组17例(17.3%),丙型肝炎组58例(66.7%),差异有统计学意义($P = 0.030$)。TPOAb浓度丙型肝炎组明显高于乙型肝炎组,且差异有统计学意义($P = 0.002$)。两组患者干扰素治疗后甲状腺异常的发病率明显升高;乙型肝炎组由7.1%上升至17.3%;丙型肝炎组由23%升至66.7%,见表2。

2.2 干扰素治疗病毒性肝炎发生甲状腺异常患者的性别分析 185例病毒性肝炎患者,男性115例,女性70例,干扰素治疗前甲状腺异常患者共27例,男性4例,女性23例,女性患甲状腺异常明显高于男性,差异有统计学意义($P = 0.003$),见表1。治疗中女性甲状腺异常发病率进一步升高,与男性差异有显著性意义($P = 0.001$);甲状腺疾病的发病类型为TPOAb阳性66.0%(37/56),甲状腺功能减退症32.0%(18/56),甲状腺功能亢进症2.0%(1/56),见表2。

2.3 危险因素分析 以干扰素治疗慢性病毒性肝炎后发生甲状腺疾病为因变量,性别、年龄、慢性病毒性肝炎(乙型、丙型)、甲状腺微粒体抗体性质(阳性、阴性)为自变量,进行Logistic回归分析,结果显示女性、丙型肝炎组、TPOAb阳性是独立危险因素。回归系数分别是女性($\beta = 1.308$, $P = 0.000$)丙型肝炎组($\beta = 1.301$, $P = 0.0017$)

TPOAb阳性($\beta = 0.697$, $P = 0.0303$),见表3。

表3 各危险因素的分析

危险因素	β	SE	P	OR	95%CI
女性	1.308	0.125	0.000	3.691	2.901 ~ 4.709
丙型病毒性肝炎	1.301	0.414	0.0017	3.675	1.631 ~ 8.276
甲状腺微粒体抗体	0.697	0.322	0.0303	2.008	1.068 ~ 3.774

3 讨论

丙型病毒性肝炎在我国常见,干扰素是治疗的一线用药,越来越多的研究显示,丙型肝炎患者合并甲状腺疾病较为多见,干扰素治疗后发病率进一步升高。本研究也发现了在基线水平,丙型肝炎组较乙型肝炎组有更多的甲状腺疾病患者,干扰素治疗中甲状腺疾病患病率升高也明显高于乙型肝炎组,提示丙型肝炎与甲状腺疾病有着某种关系。目前关于HCV导致甲状腺的损伤以及甲状腺自身抗体的形成主要有以下观点:①HCV感染可以诱发产生甲状腺自身抗体(TPOAb、TGAb、促甲状腺受体抗体TRAb),而在干扰素治疗过程中,62.5%的甲状腺自身抗体阳性患者发生甲状腺疾病,并且更易演变成持续性病变^[6]。因此,治疗前体内的TPOAb阳性是干扰素治疗诱发甲状腺炎的重要预测因素;②HCV与甲状腺组织抗原部分氨基酸序列相似。感染HCV后,甲状腺滤泡细胞内发现病毒存在,从而诱发免疫反应,当进行干扰素治疗时,自然杀伤细胞、记忆性T细胞和树突细胞等被激活,产生甲状腺自身抗体,并发生甲状腺炎^[7];③HCV感染引起肝脏本身损伤,导致甲状腺激素代谢异常,引起甲状腺功能紊乱,促进甲状腺炎的发生。国内学者近年来的研究发现,HCV RNA低拷贝组和高拷贝组的FT₃及TSH比值随着病毒复制的加剧而下降,提示甲状腺激素水平与病毒定量呈负相关^[8]。甲状腺功能损伤程度与HCV RNA定量呈正相关^[9]。

干扰素治疗导致甲状腺疾病发病率进一步升高^[10],分析机制如下:①免疫机制^[11], α -干扰素与细胞膜上特异性受体结合,一方面激活双向激酶信号转导及转录催化通路,经过细胞因子作用,发生甲状腺的自身免疫应答,诱发甲状腺炎。另一方面结合后形成抗病毒蛋白,同时激活中性粒细胞和单核细

胞,刺激自然杀伤细胞、树突细胞和T细胞成熟与增殖,抑制T细胞凋亡,使甲状腺自身抗体浓度增加和甲状腺炎的发生^[12];②干扰素对甲状腺的直接作用^[13],当甲状腺滤泡细胞周围有大量干扰素聚集时,TSH诱导基因被不同程度抑制,导致甲状腺摄取碘能力下降,甲状腺激素合成和分泌减少。

已有研究显示,慢性肝炎患者中女性较男性更多出现甲状腺疾病,临床类型以甲状腺功能减退更多见^[14]。本研究也证实了上述观点,并且该特点在慢性丙型肝炎的患者中更突出,有学者认为此现象与X染色体或雌激素的作用有关^[15]。

综上所述,甲状腺疾病是慢性丙型肝炎干扰素治疗常见并发症之一,从发病机制、临床特征、病情演变等方面了解两者的相关联系,对丙型肝炎患者的选择用药、治疗预后有一定的意义。

参考文献

- [1] Dabrowska MM, Panasiuk A, Flisiak R. Thyroid dysfunction in antiviral therapy of chronic hepatitis C[J]. Hepatogastroenterology,2010,57:826-831.
- [2] Khairy M, El-Raziky M, El-Akel M, et al. Serum autoantibodies positivity prevalence in patients with chronic HCV and impact on pegylated interferon and ribavirin treatment response[J]. Liver Int,2013,33:1504-1509.
- [3] Carella C, Morisco F, Mazziotti G, et al. Long-term outcome of interferon-alpha-induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001,86:1925-1929.
- [4] 中华医学会传染病、寄生虫病学会与肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8:324-329.
- [5] 中华医学会内分泌学会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺亢进症[J]. 中华内科杂志,2008,47:784-788.
- [6] Huang JF, Chuang WL, Dai CY, et al. The role of thyroid autoantibodies in the development of thyroid dysfunction in Taiwanese chronic hepatitis C patients with interferon-alpha and ribavirin combination therapy[J]. Viral Hepat,2006,13:396-401.
- [7] Blackard JT, Kong L, Huber AK, et al. Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implications for pathogenesis of hepatitis C virus and thyroiditis[J]. Thyroid,2013,23:863-70.
- [8] 兰汝春, 王立巍. 慢性丙型肝炎患者HCV-RNA与血清甲状腺素水平变化的临床研究[J]. 中国实验诊断学,2013,17:1139-1140.
- [9] 唐美芳, 杨俊文, 骆成榆. 丙型肝炎基因型病毒量及肝损伤程度与 α -干扰素疗效的关系[J]. 临床肝胆病杂志,2010,17:289-290.
- [10] 周红霞, 赵斗贵, 姜树勤, 等. 干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎致甲状腺功能异常临床分析[J]. 中国肝病杂志(电子版), 2014,6:71-74.
- [11] Tomer Y, Menconi F. Interferon induced thyroiditis[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2009,23:703-712.
- [12] Jadali Z. Autoimmune thyroid disorders in hepatitis C virus infection: Effect of therapy[J]. Indian J Endocrinol Metab,2013,17:69-75.
- [13] Tomer Y. Hepatitis C and interferon induced thyroiditis[J]. J Autoimmun, 2010,34:322-326.
- [14] 马会乐, 郭章林, 邱国华, 等. 聚乙二醇化干扰素-a 2a治疗慢性丙型肝炎并发甲状腺疾病患者的临床疗效观察[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2013,2:39-42.
- [15] 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]. J Gastroen Hepatol,2006,21:319-326.

收稿日期: 2014-09-29

· 消息 ·

本刊被各数据库收录情况

本刊现已被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》、《美国化学文摘数据库(Chemical Abstracts Service)》、《中国核心期刊遴选数据库》(万方数据-数字化期刊群)、《中文生物医学期刊文献数据库——CMCC》、《中文科技期刊数据库》(重庆维普)、《中国学术期刊网络出版总库》收录。

本刊编辑部