甲巯咪唑导致严重胆汁淤积性黄疸的临床应对

陈蕊华，丁晓颖，赵　立，王育璠*，彭永德
（上海交通大学附属第一人民医院内分泌代谢科，上海 200080）

摘要：甲巯咪唑是咪唑类的抗甲状腺药物，临床广泛应用于甲状腺功能亢进的治疗。作为甲状腺过氧化物酶抑制剂，甲巯咪唑具有良好的耐受性，但却有极少部分患者可发生一种罕见且严重的药物不良反应—胆汁淤积性黄疸。该文报道了 1 例患者使用甲巯咪唑后发生严重胆汁淤积性黄疸的救治经验及文献复习，以期提高临床医生和药师对甲巯咪唑导致的严重胆汁淤积性黄疸的诊疗能力。

关键词：甲巯咪唑；胆汁淤积性黄疸；血浆置换；糖皮质激素
中图分类号：R575　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2022)11-1502-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.11.019

The clinical treatment of cholestatic jaundice caused by methimazole

CHEN Ruihua, DING Xiaoying, ZHAO Li, WANG Yufan*, PENG Yongde
(*Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai General Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080*)

Key words: methimazole; cholestatic jaundice; plasma exchange; glucocorticoid

甲巯咪唑是一种临床广泛使用且耐受性良好的抗甲状腺药。在甲状腺功能亢进患者的治疗中，有小于 10% 会发生抗甲状腺药物的不良反应。大多数不良反应为轻度，停药后可自行缓解。其中胆汁淤积性黄疸是甲巯咪唑所致的一种罕见药物不良反应。药物引起的胆汁淤积的定义为总胆红素（total bilirubin，TB）和碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）大于正常值上限 2 倍，谷丙转氨酶（alanine aminotransferase, ALT）/ALP ≤ 2。1955 年，Shippjc 首次对甲巯咪唑引起的黄疸进行报道。1973 年，Fischer 等 [1] 首次报道了甲巯咪唑引起黄疸的肝细胞活检病理特点：以明显的胆汁淤积为特征，肝汇管区扩大，肝细胞形态外观正常。截至 2021 年，国外相关病例报告 30 余例，国内相关报告 20 余例。本文报道了 1 例患者由甲巯咪唑引发的严重胆汁淤积性黄疸的救治经验及文献复习，以提高临床医生和药师对甲巯咪唑导致的严重胆汁淤积性黄疸的诊疗能力。

1　病史资料

患者，男性，38 岁，主因“怕热、多汗 2 月余，皮肤瘙痒伴黄染 1 周，左侧乳房胀痛”于 2021 年 2 月就诊我院男科门诊，即时查性激素水平显示，雌二醇（estradiol，E_2）58 pg/ml，泌乳素（prolactin，PRL）9.17 ng/ml，甲状腺功能：游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine，FT_3）17.44 pmol/L，游离甲状腺素（free triiodothyronine，FT_4）47.53 pmo/L，促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）0.01 μIU/ml，血常规、肝功能正常，后未至内分泌科进一步诊治。2 月中旬至深圳某医院内分泌科就诊，

收稿日期：2021-09-22；**修回日期：**2022-06-20
作者简介：陈蕊华，副主任医师，研究方向：甲状腺疾病及糖尿病的诊治。
通信作者：王育璠，主任医师，博士生导师，研究方向：难治性甲状腺功能亢进及妊娠期糖尿病的诊治。
基金项目：国家重点研发计划(2021YFC2501600，2021YFC2501601)；上海市科委“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目(21Y11904800)；上海市医药卫生发展基金会糖尿病临床研究项目(Ⅱ期12研究)

诊断为“甲状腺功能亢进”（以下简称甲亢），给予甲巯咪唑每次 10 mg，一日 3 次，口服。服药 3 周后逐渐开始出现皮肤瘙痒，胸背部红色皮疹，伴皮肤黄染，小便色黄，大便颜色无明显变化。于 2021 年 3 月 13 日至我院门诊就诊，即时查肝功能显示，总胆汁酸（total bile acid，TBA）407.40 μmol/L，TB 85.30 μmol/L，直接胆红素（direct bilirubin，DB）59.30 μmol/L，间接胆红素（indirect bilirubin，IB）26 μmol/L，ALT 245 U/L，谷草转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）123 U/L，γ- 谷氨酰转肽酶（γ-glutamyl transpeptidase，γ-GT）234 U/L，ALP 249.80 U/L，考虑为甲巯咪唑导致的肝内胆汁淤积性黄疸。立即停用甲巯咪唑，并于当日急诊收入内科监护室治疗。查体：身高 1.70 m，体质量 57 kg，体型消瘦，全身皮肤巩膜黄染，舌系带黄染，皮肤多处可见浅红色皮疹，双眼无突出，施特尔瓦格征（Stellwag's sign）、若弗鲁瓦征（Joffroy's sign）、默比乌斯征（Mobius' sign）、冯·格雷费征（von Graefe's sign）阴性，甲状腺 II 度肿大，甲状腺下极可闻及吹风样血管杂音，左侧乳腺发育 Tanner II 期，心率 100 次 / 分，律齐。双下肢无黏液性水肿表现。

2 诊治经过

本例患者入院后检测抗核抗体（antinuclear antibody，ANA）、类风湿因子、抗中性粒细胞胞质抗体（antineutrophil cytoplasmic antibody，ANCA）等自身免疫抗体均阴性，血沉、C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）正常，甲胎蛋白正常，甲、丙、丁、戊型肝炎抗体阴性，乙型肝炎病毒表面抗原、e 抗原阴性，表面抗体、e 抗体、核心抗体阳性。肝纤维化指标：层粘连蛋白（laminin，LN）121.65 ng/ml，透明质酸（haluronic acid，HA）76.90 ng/ml，IV 型胶原（collage type IV，IV-Col）54.29 ng/ml 均在正常范围。嗜酸性粒细胞绝对值 0.01×10^9/L，免疫球蛋白 E：53.20 IU/ml，凝血酶原活性正常。B 超显示，肝脏形态正常，表面光滑，包膜完整。根据病史及辅助检查诊断为：弥漫性甲状腺肿伴甲亢；药物性肝损害；胆汁淤积性黄疸。诊断后至 3 月 18 日给予普萘洛尔控制心率，熊去氧胆酸胶囊联合注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸退黄疸，乳果糖口服溶液导泄处理以促进胆红素排泄，甲强龙（methylprednisolone，MP）每次 40 mg，一日 2 次，静脉注射，埃索美拉唑镁肠溶片减少胃酸分泌，氯化钾补钾，钙尔奇、骨化三醇胶丸预防骨丢失。患者皮肤散在多发皮疹，住院期间经本院皮肤科会诊后考虑为“湿疹性皮炎”，予扑尔敏、氯雷他定、炉甘石洗剂治疗。3 月 19 日复查肝功能 TB 升高至 206 μmol/L。于 3 月 19 日、3 月 22 日行两次血浆置换（plasma exchange，PE），血浆各 20 U。治疗期间，TB 从 206 μmol/L 降低至 55.90 μmol/L。患者病情逐步稳定，同时行吸碘率测定：2 h 6.90%，24 h 39.30%，有效半衰期 5.10 d。于 3 月 26 日行碘 131（iodine-131，^{131}I）同位素治疗 5 毫居里（mCi），配合 MP 每日 40 mg，3 月 31 日行同位素治疗 3mCi，配合 MP 减量至每日 28 mg。3 月 26 日出院时将静脉注射用 MP 改为口服 MP。4 月 7 日 MP 改为每日 12 mg，4 月 21 日 MP 改为每日 4 mg。患者出院后门诊随访，皮疹及皮肤瘙痒逐渐消失，高代谢症候群逐渐缓解，TB 逐渐降低，MP 及熊去氧胆酸胶囊逐渐减量至停药。5 月 15 日复查 TB 10.40 μmol/L，DB 2.60 μmol/L，IB 7.80 μmol/L，ALT 98 U/L，AST 35.19 U/L，r-GT 106.88 U/L，ALP 154.40 U/L，FT3 为 9.66 pmol/L，FT4 为 18.49 pmol/L，TSH 0.06 μIU/L，促甲状腺激素受体抗体（thyroid stimulating hormone receptor antibody，TRAb）6.25 IU/L。诊疗过程中患者甲状腺功能［甲状腺过氧化物酶自身抗体（thyroid peroxidase autoantibody，TPOAb），甲状腺球蛋白抗体（thyroglobulin antibody，TGAb），甲状腺球蛋白（thyroglobulin，TG）］变化见图 1，肝功能变化见图 2。

3 讨论

由于抗甲状腺药物引起的胆汁淤积性黄疸临床少见，起病急骤，缺乏相关大样本的前瞻性对照研究，目前尚无公认的标准治疗方案。可行的治

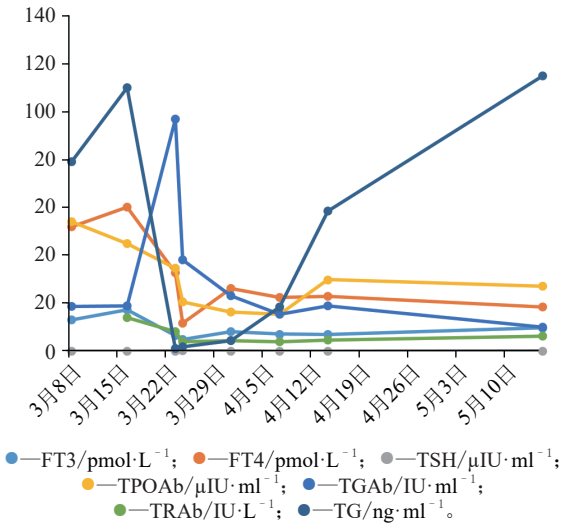


图 1 诊疗过程中甲状腺功能变化

Figure 1 Changes in thyroid function during diagnosis and treatment

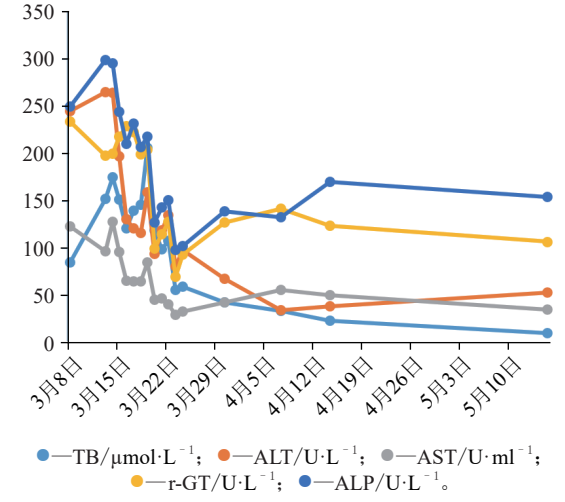


图 2 诊疗过程中肝功能变化

Figure 2 Changes in liver function during diagnosis and treatment

疗方法包括：①立即停用抗甲状腺药物。②针对黄疸的治疗，保肝药如多烯磷脂酰胆碱胶囊、双环醇等；退黄疸药物如注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸胶囊等。③及时行糖皮质激素治疗，药物包括地塞米松、甲强龙和强的松。主要机制为减轻门脉区和毛细胆管的非特异性炎症，利于胆汁排泄；改善全身毒性反应，阻止抗原抗体复合物形成，减轻肝细胞免疫损伤，稳定溶酶体膜和组织损害，减少血红蛋白分解和胆红素生成[7]。④ PE：PE 治疗是一种非生物型血液净化技术。对甲亢患者进行 PE 治疗[8]，可迅速降低血浆 TRAb，显著降低 FT4、FT3、总 T3 和总 T4 水平，清除血液中的代谢产物和免疫复合物等毒素，补充机体所需的各类生物活性物质，有效改善机体内环境，因此被认为是甲状腺危象的二线治疗方法。美国单采学会明确列出了 PE 的适应证、禁忌证、注意事项和并发症处理办法。其中包括了移植物抗宿主病等免疫复合物沉积导致的胆汁淤积性黄疸和药物性胆汁淤积症[9]。国外曾有报道对甲亢合并胆汁淤积的患者给予 6 次 PE 治疗后，患者 TB、肝酶和甲状腺激素水平均快速显著降低[10]。虽然目前尚缺乏关于甲亢合并黄疸进行 PE 的适应证和权威治疗指南，但由于 PE 具有清除免疫复合物，改善其他自身免疫导致的胆汁淤积性黄疸的功能，因此被认为是甲巯咪唑引起的严重胆汁淤积性黄疸的有效治疗手段之一。但 PE 治疗费用高昂和血浆消耗量大限制了其临床应用，目前仅限于保肝药及激素等药物治疗效果不佳的胆汁淤积性黄疸患者。⑤后续抗甲状腺治疗：不建议换用丙硫氧嘧啶治疗，因为两者之间存在着交叉免疫反应。可行 ^{131}I 或甲状腺切除手术治疗。

甲巯咪唑引发胆汁淤积性肝损害的致病机制尚未明确，可能机制包括：门脉系统相对缺氧导致肝细胞变性、坏死；个体差异，用药后患者出现胆汁代谢异常，例如吉尔伯特综合征（Gilbert syndrome）和杜宾 - 约翰逊综合征（Dubin-Johnson syndrome）；甲巯咪唑代谢过程中产生的多种活性物质通过多种途径损害肝细胞及肝细胞间质，如肝细胞色素 P450 酶[3]；对甲巯咪唑的过敏反应：血清免疫球蛋白 E 和外周嗜酸性粒细胞浓度显著高于治疗前。该疾病的易感因素包括性别：对既往报道的 30 余例甲巯咪唑引起的肝毒性病例回顾显示，女性比男性更容易发生甲巯咪唑引起的胆汁淤积现象，而男性的肝毒

性病例仅在亚裔人群中有报道[4]，而亚洲男性是否有更高的甲巯咪唑毒性风险仍有待明确；基因易感性：有报道认为，携带 HLA-C*03：02 等位基因的个体发生甲巯咪唑诱导的肝损伤的风险可能增加[5]；也有学者认为，年龄大、病程长、甲巯咪唑治疗时间长[6]易导致甲亢患者发生胆汁淤积性肝损害。但由于相关例数太少，目前尚缺乏有效验证。

甲巯咪唑引发的胆汁淤积性黄疸通常在服药后的 2 d ～ 12 周内发病；疾病严重程度与其对药物的反应和剂量无关；肝脏损害以胆汁淤积性为主；与是否伴有肝脏基础疾病无关；患者一般预后较好，甲巯咪唑停药 5 d 至 6 个月，加用保肝药物后，症状体征大多可自行缓解，TB 水平和其他肝功能指标恢复正常，但有肝炎病毒携带史可导致预后较差甚至死亡。2009 年～ 2017 年报道的 8 例病例中有 1 例死亡，死亡原因为肝性脑病和肝昏迷[2]。本例患者在服用甲巯咪唑 3 周后以皮疹为首发症状，并迅速出现皮肤黄染为主要表现的药物不良反应。在入院保肝退黄疸治疗中 TB 仍然进行性升高，虽然嗜酸性粒细胞和免疫球蛋白 E 均在正常范围内，但仍需考虑与过敏有关的肝功能损害。患者虽然否认既往肝炎病史，但入院查乙肝核心抗体和 e 抗体阳性，考虑既往乙肝感染，存在乙肝相关抗体。虽然肝硬化相关指标及肝脏 B 超未见明显异常，但仍需考虑患者肝脏储备功能欠佳，在服用药物后短期内迅速出现 TB 和 ALP 的显著升高。近年来，临床上应用糖皮质激素被证实对药物导致的胆汁淤积性黄疸具有较明确的疗效[11]。而 ^{131}I 和 PE 疗法也开始被临床应用于甲亢合并重症肝炎的治疗[12]。本例患者肝功能指标根据 Zakim 评分考虑为胆汁淤积性[13]，相当于 1 例甲亢合并重症肝炎患者。患者在入院初期退黄疸、糖皮质激素治疗使用后，胆红素不降反升，考虑胆汁淤积性黄疸正处于进展阶段，无法通过单纯药物治疗控制，还需更迅速有效的治疗手段降低患者循环血中的 TB 和甲状腺激素等有毒物质及致敏原。患者在药物联合两次 PE 治疗后，TB、TBA、ALT、AST、r-GT、ALP 显著降低。同时，引起甲状腺毒症的 FT3、FT4 和导致机体自身免疫反应的 TRAb 均显著下降，临床疗效显著。在此基础上再使用 ^{131}I 针对甲亢进行治疗，避免甲状腺激素再次升高对机体的损害，治疗更加安全有效。出院后继续口服甲强龙抗炎、熊去氧胆酸胶囊退黄疸及易善复保肝治疗以巩固现有疗效，并密切随访肝功能、甲状腺功能，以达到尽早治愈甲亢和使肝功能尽早恢复正常的目的。

4 结论

在甲亢治疗中需重视甲巯咪唑的肝毒性，甲巯咪唑导致的严重胆汁淤积性黄疸，虽然罕见，但治疗难度大，病程迁延，易发生严重后果。过敏反应可能在致病机制中发挥重要作用。甲巯咪唑导致的肝内胆汁淤积性黄疸患者，一般不伴有梗阻性黄疸。治疗上需立即停用甲巯咪唑，尽早采用保肝、退黄疸、大剂量糖皮质激素抗炎和 PE 治疗去除循环血中的 TB 和甲状腺激素等有毒物质及致敏原，以有效改善患者胆汁淤积和甲亢的症状。待 TB 降低后尽早给予 ^{131}I 治疗甲亢。临床随访结果提示，此种治疗方法对服用甲巯咪唑后出现严重胆汁淤积性黄疸的甲亢患者更快速、安全和有效。

参考文献：

[1] Fischer MG, Nayer HR, Miller A. Methimazole-induced jaundice[J]. JAMA, 1973, 223(9): 1028-1029.

[2] 彭丽丽, 刘巍, 汤韧, 等. 甲巯咪唑药品不良反应/事件文献分析[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(7): 404-410.

[3] Zou H, Jin L, Wang L-R, *et al*. Methimazole-induced cholestatic hepatitis: two cases report and literature review[J]. Oncotarget, 2016, 7(4): 5088-5091.

[4] Ji H, Yue F, Song J, *et al*. A rare case of methimazole-induced cholestatic jaundice in an elderly man of Asian ethnicity with hyperthyroidism: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(49): e9093.

[5] Li X, Jin S, Fan Y, *et al*. Association of HLA-C*03: 02 with methimazole-induced liver injury in Graves' disease patients[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 109095.

[6] 贾晨雨, 郭丹, 林震宇, 等. 甲状腺功能亢进性肝损害与甲巯咪唑继发性肝损害的临床比较研究[J]. 临床内科杂志,

2020, 37(1): 23-26.

[7] 徐京杭, 于岩岩. 肝细胞性黄疸和肝内胆汁淤积性黄疸药物治疗进展[J]. 中国医刊, 2005, 40(1): 33-35.

[8] Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, *et al*. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue[J]. J Clin Apher, 2019, 34(3): 171-354.

[9] 姚瑶, 郑仁东, 刘超. 血浆置换治疗甲状腺功能亢进症的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2020, 40(5): 320-322.

[10] Miljić D, Stojanović M, Ješić R, *et al*. Role of plasma exchange in autoimmune hyperthyroidism complicated by severe tiamazol-induced cholestatic jaundice[J]. Transfus Apher Sci, 2013, 49(2): 354-356.

[11] 陆滢雪, 熊庭婷, 罗新华. 血浆置换法联合碘131治疗甲状腺功能亢进症合并重症肝炎的效果研讨[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(9): 116-117.

[12] Zhang M, Zhou H, He R, *et al*. Steroids for the treatment of methimazole-induced severe cholestatic jaundice in a 74-year-old woman with type 2 diabetes[J]. Endocrine, 2010, 37(2): 241-243.

[13] Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting[J]. J Hepatol, 1990, 11(2): 272-276.

（编辑：史琦琪）

广 告 索 引

封二 华领医药技术(上海)有限公司
封三 CSL Behring
封底 中国医药工业信息中心
前彩插1 赛诺菲(中国)投资有限公司
前彩插2 北京诺华制药有限公司
中彩插1 山东罗欣药业集团股份有限公司
中彩插2 《世界临床药物》杂志征订信息
后彩插1 山东齐鲁制药集团有限公司
后彩插2 上海君实生物医药科技股份有限公司
1510页：公益广告