

重视甲状腺相关肝脏疾病的临床诊治

魏军平 徐明君 李会敏

〔作者简介〕 魏军平,中国中医科学院广安门医院主任医师,教授,博士生导师,博士后合作导师。兼任中国中西医结合学会内分泌专业委员会主任委员,中华医学会内分泌学分会中西医结合学组委员。主持完成世界卫生组织、国家自然科学基金、国家卫生健康委员会、国家中医药管理局、北京市自然科学基金、首都卫生发展科研专项、北京市中医药科技项目等 37 项,获中国中西医结合学会科学技术奖一等奖 2 项、二等奖 2 项、三等奖 3 项,中华中医药学会科学技术奖二等奖 2 项、三等奖 1 项,北京市科技进步二等奖、三等奖各 1 项,主编、参编著作 31 部,发表科研论文 171 篇。

摘要 甲状腺疾病在我国患病率较高。临床研究提示,甲状腺与肝脏存在一定相关性,本文综述甲状腺激素在肝脏的代谢过程,并总结甲状腺功能异常导致肝脏疾病和肝脏功能异常导致甲状腺疾病的研究进展及可能的作用机制。临床诊疗中应发挥中西医结合的优势,以期取得更好的疗效。

关键词 甲状腺 肝脏 中西医结合

中图分类号 R259;R581

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.07.001

甲状腺是人体最大的内分泌腺,其通过甲状腺激素(thyroidhormone, TH)广泛调节人体生长发育、新陈代谢等多种功能活动。流行病学调查显示,甲状腺疾病是严重的健康问题,我国成人显性甲状腺功能亢进症(简称甲亢)患病率达 0.78%,甲状腺功能减退症(简称甲减)患病率达 1.02%,亚临床甲减患病率达 12.93%,甲状腺结节患病率甚至高达 20.43%^[1]。临床研究发现,55% 未经治疗的甲亢患者至少患有一项肝功能检查结果异常,甲减患者易伴有血脂异常,补充左旋甲状腺素(L-T₄)能够改善总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及甘油三酯水平^[2,3]。大型前瞻性队列研究显示,TH 水平降低与非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的患病风险升高有关,甲减患者患 NAFLD 的风险比甲状腺功能正常者高 1.24 倍^[4]。丙型病毒性肝炎(简称丙肝)、肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等肝脏疾病患者也常出现甲状腺功能的

异常。

一、甲状腺激素与肝脏

甲状腺激素由甲状腺滤泡上皮细胞合成,主要存在四碘甲腺原氨酸(T₄)和三碘甲腺原氨酸(T₃)两种活性形式,其中 T₃ 是最主要的生物活性形式。肝脏中存在 I 型碘甲腺氨酸脱碘酶(D₁),能够将 T₄ 脱碘转化为生物活性更高的 T₃,是循环中 T₃ 的主要来源。循环中绝大部分 TH 以结合的形式存在,肝脏合成大量血浆蛋白,亲脂性的 TH 与血浆蛋白特异性结合,与游离形式的 TH 保持动态平衡。TH 分泌通过下丘脑-腺垂体-甲状腺轴调节,下丘脑分泌促甲状腺激素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH),刺激垂体前叶分泌促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH),刺激甲状腺分泌 TH。TH 在细胞核与甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, THR)结合,其中 THR β 受体在肝脏中高度表达;还可以与视黄酸 X 受体(retinoic acid X receptor, RXR)聚合形成异源二聚体,再与各靶基因的甲状腺激素反应元件(thyroid hormone response element, TRE)结合,调节基因的转录,进而调节蛋白质的翻译表达,最终发挥生物学效应。除 D₁ 外,肝中还存在 III 型碘甲腺氨酸脱碘酶(D₃),能够灭活 TH,将 T₄ 脱碘转化为没有生物活性的代谢产物反三碘甲腺原氨酸(rT₃),再将 rT₃ 及 T₃ 脱碘转化为没有生物活性的二碘甲腺原氨酸(T₂)^[5]。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82074412);2020 年度首都卫生发展科研专项项目(首发 2020-2-4154);中国中医科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项项目(ZZ11-030, ZZ15-XY-PT-13)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院(魏军平、徐明君、李会敏);100029 北京中医药大学(徐明君)

通信作者:魏军平,电子信箱:weijunping@126.com;徐明君,电子信箱:xumj@bucm.edu.cn

二、甲状腺疾病中的肝脏功能异常

(一) 甲状腺功能减退症

甲减是由于 TH 合成或分泌减少,导致交感神经兴奋性下降以及代谢减低的内分泌疾病,主要应用 L-T₄ 药物替代治疗。

1. 血脂异常:甲减是代谢综合征的危险因素^[6]。甲减患者易患有血脂异常,并增加了其动脉粥样硬化的风险及心血管疾病发生率,补充 L-T₄ 后能够有效降低血清 TC、LDL-C 及甘油三酯水平,减少颈动脉内膜中层厚度^[3,7]。然而 Meta 分析报道,L-T₄ 治疗的甲减患者的 TC、LDL-C 水平虽然降低,但仍高于健康人群,仅通过补充 L-T₄ 治疗血脂异常的效果有限^[8]。L-T₄ 替代治疗甲减导致的血脂异常的最佳剂量尚不明确,药物过量易导致甲亢或亚临床甲亢,引起心血管系统不良反应,临床应用存在局限性。

(1) 胆固醇:肝脏是合成胆固醇的最主要场所。3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶是肝细胞合成胆固醇过程中的限速酶,TH 促进 HMG-CoA 还原酶表达,催化生成胆固醇合成的重要前体甲羟戊酸 (mevalonic acid, MVA)^[5]。肝脏低密度脂蛋白受体 (LDL-R) 基因启动子存在 TRE,TH 与 TRE 结合直接调节 LDL-R 表达,或者通过激活 SREBP 间接促进 LDL-R 表达。LDL-R 调控 LDL 的胞吞作用,增加 LDL 降解,降低血液中胆固醇水平^[9]。胆固醇逆转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 是维持胆固醇稳态的重要过程,三磷酸腺苷结合盒转运子 A1 (ABCA1) 介导游离胆固醇转运至细胞膜,高密度脂蛋白中的载脂蛋白 A1 (apoA1) 接收胆固醇,在卵磷脂胆固醇酰基转移酶 lecithin-cholesterolacyltransferase, LCAT) 作用下生成胆固醇酯,形成成熟 HDL,在胆固醇酯转运蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 作用下,将胆固醇酯转移至 CM、VLDL、LDL 颗粒中,由肝脏摄取转化为胆汁酸后被清除,避免过量胆固醇在外周组织蓄积。TH 增强 ABCA1 转运游离胆固醇能力,升高 HDL 中 apoA1 水平,增加 CETP 活性,促进 RCT。胆固醇 7 α -羟化酶 (CYP7A1) 是胆固醇转化为胆汁酸的限速酶,TH 与 CYP7A1 基因启动子 TRE 结合,增加肝中 CYP7A1 表达。TH 直接调节三磷酸腺苷结合盒转运体家族中 ABCG5/ABCG8 基因表达,促进胆汁酸的排泄^[10]。甲减发生时,虽然 TH 水平下降导致胆固醇合成减少,但 TH 介导的 LDL 胞吞作用、RCT 等多种途径被抑制,最终导致循环中 TC 水平升高。

(2) 甘油三酯:甘油三酯的分解代谢从脂肪动员开始。TH 促进脂肪动员,储存在白色脂肪细胞内的脂肪在脂肪酶作用下水解生成游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA)。TH 调节肝脂肪酶活性,甲减患者的肝脂肪酶活性下降,给予 L-T₄ 替代治疗后酶活性恢复^[11]。FFA 通过脂肪酸转运蛋白进入肝细胞,THR 调节脂肪酸转运蛋白表达。TH 促进肝脏脂噬作用,增加自噬溶酶体数量,促进脂滴中的甘油三酯分解为 FFA^[9]。线粒体是脂肪酸氧化的主要部位。TH 通过过氧化物酶体增植物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (PGC1 α) - 核呼吸因子 1 (NRF1) - 线粒体转录因子 A (mtTFA) 轴调节肝细胞线粒体含量,且线粒体内存在 THR 调节线粒体基因转录,增加线粒体氧化磷酸化作用。TH 促进脂肪酸 β -氧化关键酶肉碱脂酰转移酶 I (Cpt1) 的转录,或通过激活细胞沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 和过氧化物酶体增植物激活受体 α (peroxisome proliferator activated receptor - α , PPAR α) 间接增加 Cpt1 水平。TH 还促进脂肪酸 β -氧化中其他线粒体酶表达,如中链酰基辅酶 A 脱氢酶 (medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase, MCAD)、4-型丙酮酸脱氢酶激酶 (PDK4)、线粒体解偶联蛋白 2 (UCP2) 等。此外,TH 还通过死亡相关蛋白激酶 2 (DAPK2) - 选择性自噬接头蛋白 sequestosome-1 (SQSTM1/p62) 调节线粒体自噬,增加线粒体转换率,以确保肝细胞中线粒体质量^[9]。

肝脏利用脂肪酸合成甘油三酯,其主要来自 FFA 直接摄取和脂肪从头合成 (DNL)。DNL 是指葡萄糖转化为脂肪酸的过程。线粒体中葡萄糖分解生成乙酰辅酶 A (CoA),在乙酰 CoA 羧化酶 (ACC) 和脂肪酸合酶 (FAS) 等作用下合成软脂酸,进一步加工、延长形成更长碳链脂肪酸。TH 调节糖酵解过程中肝丙酮酸激酶 (L-PK)、苹果酸酶 (ME) 等表达,促进产生 DNL 所需的丙酮酸、NADPH 等原料。人体肝的 FAS 活性最高,是内源性脂肪酸合成的主要场所。T₃ 与 FAS、ACC 基因启动子 TRE 结合,直接调节酶表达,或者激活转录因子胆固醇调节元件结合蛋白-1 (SREBP-1)、碳水化合物反应元件结合蛋白 (ChREBP)、甲状腺激素应答点 14 蛋白 (Thrsp, Spot14),间接促进 FAS、ACC 表达,以促进脂肪酸合成^[9,13]。虽然甲减患者脂肪合成减少,但血清甘油三酯、极低密度脂蛋白水平增加,可能是由于肝内 TH 介导的脂肪动员、脂肪酸氧化等减少,脂肪消耗大大

减少;以及肝外低 TH 水平抑制低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP1) 表达,LRP1 清除循环中乳糜微粒 (CM) 和极低密度脂蛋白残粒,导致循环中甘油三酯水平升高^[12]。

2. 非酒精性脂肪性肝病:NAFLD 是指除酒精和其他明确的肝损害因素所致的代谢应激性肝损伤。研究显示,NAFLD 的患病风险随 TH 水平降低而升高,L-T₄ 替代治疗能够改善 NAFLD,降低肝脂肪含量,但同样存在有效剂量及安全性问题,更多新型药物如肝脏特异性 THR β 激动剂等仍需要进一步的研究及试验评估^[4]。

NAFLD 发病机制尚不明确,综合近年来“双重打击”及“多重打击”学说观点,NAFLD 发病与脂代谢改变、胰岛素抵抗、炎性细胞因子、脂肪因子、免疫功能紊乱等多种因素有关。TH 水平降低导致肝脂代谢紊乱,肝细胞内甘油三酯等脂质过量沉积。同时,TH 水平降低导致肠葡萄糖吸收率降低,外周组织葡萄糖利用率降低,最终对胰岛素的敏感度降低,从而促进肝脏 DNL 及脂肪组织的脂肪分解产生大量 FFA,导致脂肪酸流向肝脏的通量增加^[13,14]。甲减增加脂肪细胞分泌瘦素,减少脂联素,TNF- α 等炎性细胞因子增多,胰岛素敏感度降低,直接或间接增加活性氧 (ROS) 产生,导致肝脏炎症和纤维化^[15]。NAFLD 早期患者肝脏 D1 的表达与活性增加,NAFLD 小鼠模型肝脏特异性 D1 敲除后肝内甘油三酯累积加速,故推测 NAFLD 早期 D1 的表达与活性改变是预防疾病进展的代偿机制。TH 水平降低导致 TSH 水平升高,与肝 TSH 受体 (TSHR) 结合后,增加肝糖异生,抑制胆汁酸合成,导致肝细胞脂肪变性。甲减引起的基础代谢降低导致其体重增加,进一步增加了 NAFLD 的患病风险。

(二) 甲状腺功能亢进症

甲亢是由于 TH 合成或分泌过多,导致神经及消化等系统兴奋性增高以及代谢亢进的内分泌疾病,主要应用口服抗甲状腺药物 (antithyroid drugs, ATD) 或放射性碘治疗。

1. 胰岛素抵抗:甲亢扰乱了肝内正常的糖代谢过程,导致肝脏胰岛素抵抗,并增加了糖尿病风险,然而研究显示,无论经 ATD 治疗还是放射性碘治疗后,甲亢患者患糖尿病的风险仍高于甲状腺功能正常人群,且随 ATD 治疗持续时间增长而增加^[16]。但 ATD 或放射性碘治疗能够有效减少甲亢导致的心血管及神经系统风险,故仍建议甲亢患者维持治疗方案,并注

意监测血糖变化。

肝脏通过合成或分解糖原以及糖异生以维持血糖稳定。TH 促进肝脏内糖原分解产生葡萄糖,促进肝脏内葡萄糖转运蛋白 2 (GLUT2) 表达,增加肝脏葡萄糖输出,促进糖异生,导致内源性葡萄糖合成增加,从而使肝脏对胰岛素的敏感度降低。动物实验显示,GLUT2 敲除小鼠肝细胞内血糖明显升高,肝脏 THR 敲除小鼠糖异生被抑制,肝脏胰岛素敏感度增加^[17,18]。TH 增加糖异生原料丙氨酸转运至肝细胞,并促进丙氨酸转化为葡萄糖的糖异生过程。TH 促进葡萄糖-6-磷酸酶 (G6pase) mRNA 表达,催化糖原分解及糖异生最后一步,将葡萄糖-6-磷酸脱磷酸最终生成葡萄糖。TH 上调磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (PEPCK)、丙酮酸羧化酶等糖异生关键酶作用以促进糖异生。研究报道,THR β 受体敲除小鼠无法经 TH 激活 PEPCK 表达。叉头转录因子 FoxO1 调控 TH 介导的 PEPCK 及 G6pase 基因的转录过程,FoxO1 小干扰 RNA (siRNA) 敲除小鼠的 TH 介导的糖异生相关基因转录明显降低^[19]。甲亢大鼠体内 ROS 生成增多,氧化应激反应增加,空腹血糖及空腹胰岛素水平增加,补充抗氧化剂能够减轻肝胰岛素抵抗^[20]。TH 作用于交感神经通路,连接下丘脑室旁核与肝脏,促进肝葡萄糖产生。TH 还可以通过调节肾上腺素和胰高血糖素作用间接促进肝糖原分解和糖异生。甲亢患者不仅存在肝胰岛素抵抗,其脂肪组织释放白细胞介素-6 (IL-6) 增加,导致外周组织也呈胰岛素抵抗状态^[21]。

2. 肝损害:研究显示,一半以上未经治疗的甲亢患者患有肝功能检查结果异常,且以碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 升高为主,血清 TSH < 0.02 mIU/L 是其重要预测因素,应用 ATD 治疗甲状腺功能恢复正常后转氨酶也有极大概率恢复正常^[2,22]。但 ATD 也是常见的药物性肝损害原因,依据中华医学会发布的《甲状腺功能亢进症基层诊疗指南 (2019 年)》,患者基线转氨酶超过正常值上限 3~5 倍时,则应避免应用 ATD 治疗^[23]。

人体内约 20% 的 TH 在肝脏内代谢降解,过量 TH 增加肝脏负担,具有直接毒性作用。过量 TH 增加人体基础代谢率,肝脏组织耗氧量增加,但肝脏血流量未增加,导致肝细胞相对缺氧而坏死。TH 促进糖原、蛋白质等分解增加而合成不足,肝糖原、必需氨基酸等消耗增加,导致肝细胞相对营养不良而变性,

肝内胆汁大量淤积。肝细胞变性或坏死会导致血浆蛋白合成减少,亲脂性 TH 与血浆蛋白结合减少,循环中具有生物学活性的游离形式 TH 增加,从而进一步加重肝损害。过量 TH 影响肝内酶活性,抑制肝脏正常代谢功能。甲状腺毒症患者常见 ALP、ALT 升高,其中 ALP 是肝脏、骨骼同工酶,不具有特异性,ALP 升高不一定是肝损伤的表现,可能是过量 TH 导致成骨细胞活性增加引起,ALT 升高可能是由于肝脏及其周围区域相对缺氧引起的^[2]。研究显示,T₃ 水平升高可以诱导肝细胞凋亡,并激活线粒体通路引起肝功能障碍,过量 TH 激活肿瘤坏死因子 α 、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 8 (caspase - 8) 表达以促进肝细胞凋亡。甲状腺毒症导致 ROS 产生增加,作用于肝细胞内线粒体呼吸链,导致肝脏氧化应激反应异常^[24]。甲状腺毒症能够引起心力衰竭,从而导致肝静脉淤血,肝小叶中央坏死,甚至肝硬化。此外,甲亢属于自身免疫性疾病,存在以自身组织为抗原的抗体,可同时发生自身免疫性肝损伤等其他自身免疫性疾病。

(三) 甲状腺结节及甲状腺癌

甲状腺结节的病因和发病机制尚不明确,大部分为良性腺瘤样结节或囊肿,少部分为恶性肿瘤,还有少数可以导致甲亢或引起局部压迫症状。良性结节主要以随访观察为主,尚无治疗药物,出现压迫症状或可疑为恶性的结节通常采用外科手术治疗。甲状腺癌超过 90% 为分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC), 包括甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡状癌,以外科手术治疗为主,通常预后较好,依据美国甲状腺协会 (ATA) 发布的《甲状腺结节和分化型甲状腺癌成人患者管理指南》,DTC 患者甲状腺切除术后应保持 TSH 抑制治疗,并常规推荐高危 DTC 患者术后行放射性碘治疗^[25]。

DTC 肝转移临床较为少见,发生率约为 5%,且部分发病较晚。一项涉及 247 例 DTC 患者的队列研究显示,仅 4 例发生肝转移,甲状腺切除术后至发现肝转移的平均时间为 16 年,最长超过 27 年^[26]。一项涉及 14 例 DTC 患者的回顾性研究显示,DTC 首次发生肝转移的平均时间为 52 个月,最长可达 13 年^[27]。最大病例系列分析研究显示,1916 例 DTC 患者中仅有 11 例发生肝转移,且无孤立性肝转移,均伴有肺、骨、脑等其他部位转移,生存期为 1 ~ 60 个月^[15]。

由于 DTC 患者可能存在多个部位转移,血清甲状腺球蛋白检测缺乏特异性。DTC 肝转移主要通过

多种影像学检查检测,如超声、CT、¹⁸F - FDGPET 显像等。功能性转移较为少见,由于癌细胞的去分化,通常不会积累放射性碘,放射性碘全身显像可能呈阴性,并影响放射性碘治疗的有效性^[15]。病例报告手术切除肝脏病变能够有效延长生存期,然而,大多数 DTC 肝转移由于其多发性、播散转移或其他合并症等并不适合手术治疗。近年来研究发现,靶向血管内皮生长因子的激酶抑制剂能够抑制甲状腺乳头状肿瘤生长,但临床研究并未显示出生存率的有效改善,尚不能确定靶向治疗的临床疗效。依据 ATA 指南意见,由于大多数 DTC 患者靶向治疗的毒性及死亡风险超过预期治疗益处,通常不推荐靶向治疗,可根据患者病情及诉求适当尝试全身辅助治疗^[25]。

三、肝脏疾病中的甲状腺功能异常

1. 丙型病毒性肝炎:丙型肝炎 (简称丙肝) 是由丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染引起的病毒性肝炎,主要应用干扰素 (interferon, IFN) 联合利巴韦林或直接作用抗病毒药物等抗病毒方案治疗。Meta 分析显示,未经 IFN 治疗的丙肝患者抗甲状腺球蛋白抗体 (TGAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、抗甲状腺微粒体抗体阳性率分别比非丙肝患者高 2.40 倍、1.96 倍和 1.86 倍,丙肝患者患甲减的风险增加,HCV 感染是甲状腺功能障碍的独立危险因素。然而抗病毒治疗并不能降低这种风险。抗病毒药物 IFN - α 对甲状腺细胞有直接毒性作用,并影响正常的免疫系统。研究显示,甲状腺抗体阳性的丙肝患者经 IFN 治疗后,其抗体水平显著增加,而甲状腺抗体阴性的丙肝患者继发于 IFN 治疗的抗体阳性率约为 10%,且大多数患者在治疗结束后仍保持抗体阳性^[28]。关于抗病毒药物的相关研究较少,巴基斯坦的一项研究显示,丙肝患者经无干扰素的 DAA 治疗后甲减患病率为 18.9%,低于干扰素联合抗病毒药物治疗组^[29]。所以,无论是否接受过抗病毒治疗,都应注意监测丙肝患者的甲状腺功能及抗体水平。

研究表明,HCV 能够直接影响人甲状腺细胞系,HCV 包膜糖蛋白 E2 与甲状腺细胞 CD81 受体结合促进释放 IL - 8,直接诱导甲状腺细胞局部炎性反应,并通过旁观者效应引发甲状腺炎^[30]。HCVE2 蛋白能够通过 STAT1 诱导细胞凋亡,但与 HCVE2 蛋白共同培养的甲状腺细胞并没有出现生长抑制,故推测 HCVE2 蛋白可能结合并激活局部 T 淋巴细胞,通过活化的 T 淋巴细胞间接诱导甲状腺细胞凋亡^[15]。但

HCV 是否在甲状腺细胞中复制目前尚不清楚。更多研究认为,甲状腺功能障碍并不是 HCV 感染直接导致的,而是 HCV 通过刺激免疫系统破坏了人体对自身抗原的耐受性,从而引发了甲状腺自身免疫反应。HCV E2 蛋白与 T 淋巴细胞 CD81 受体结合降低了 IL-2 的释放阈值,IL-4 和 IFN- γ 分泌增加,并为 T 淋巴细胞提供共刺激信号促进 T 淋巴细胞增殖。HCV E2 蛋白与 B 淋巴细胞 CD81 受体结合激活 JNK 通路,促进幼稚 B 淋巴细胞增殖。此外还可能与病毒蛋白、染色体畸变、细胞因子或 miRNA 分子等多种因素有关。

2. 肝硬化:肝硬化是各种慢性肝病进展至终末期的病理表现。原发性胆汁性肝硬化患者的甲状腺功能异常患病率为 10%~20%,通常表现为 FT_3 、 TT_3 水平降低, rT_3 水平升高^[5]。肝硬化患者的 FT_3 水平与 Child-Pugh 评分呈负相关关系,Child-Pugh 评分反映了肝脏损害的严重程度,提示肝脏储备功能与循环中 TH 存在直接关系^[31]。肝性脑病患者的 FT_3 水平明显低于无脑病的肝硬化患者,推测 FT_3 水平还与肝硬化患者的预后情况有关。肝硬化患者应监测甲状腺功能,在出现典型亚临床甲减或显性甲减时行 L- T_4 替代治疗,仅出现低 T_3 表现时暂不处理。由于肝硬化导致吸收不良,所以严重肝硬化患者出现甲减时可能需要更高剂量的 L- T_4 替代治疗^[15]。

肝硬化时肝脏 D_1 活性降低,抑制 T_4 脱碘转化为 T_3 ,导致 T_4 经 D_3 作用脱碘转化为没有生物活性的 rT_3 增加。 T_3 和 rT_3 与相同的血浆蛋白结合, T_3/rT_3 比值是独立于蛋白结合的肝功能指标,具有一定的预后价值。同时,肝脏合成血浆蛋白的能力减弱,TH 结合蛋白减少,循环中结合型 TH 减少, TT_3 水平降低。肝硬化使人体处于应激状态,适应性降低了新陈代谢及能量消耗,抑制下丘脑-垂体-甲状腺轴功能,TH 分泌减少。肝硬化失代偿期脾功能亢进诱发贫血,钠钾 ATP 酶活性降低,抑制了碘的摄取与运输,导致 TH 合成原料减少。有研究者指出, FT_3 、 TT_3 水平降低是一种适应性甲减状态,有助于降低肝细胞内基础代谢率,以保护肝功能和总蛋白储备^[5]。也有研究显示,肝硬化期间的甲减能够改善凝血酶原等肝功能指标,由此推测一定程度的甲减可能对肝硬化患者有益,但仍需要进一步的研究验证^[31]。

3. 肝细胞癌:HCC 是起源于肝细胞的恶性肿瘤,是最常见的原发性肝癌。HCC 对放化疗不敏感,手术切除仍是目前最有效的治疗方法。HCC 易发生肝

外转移,但甲状腺转移较为罕见。一项涉及 420 例 HCC 患者和 1104 例健康人的调查研究显示,HCC 患者甲减患病率高达 11.7%,甲减患者的 HCC 患病风险是甲状腺功能正常人群的 2 倍。另有研究显示,HCC 患者血清 TSH 水平与肿瘤直径相关, FT_4 是 HCC 患者生存期的独立预测指标。

长期甲减是 HCC 的危险因素,甲减导致的 NAFLD 增加了 HCC 患病风险,甲减导致的肥胖、血脂异常、胰岛素抵抗、慢性炎症等同样促进了 HCC 的易感性。观察大鼠肝癌前病变模型发现其 $THR\beta$ 和 D_1 mRNA 表达下调,呈现局部甲减状态,用 T_3 短期干预后,癌前结节的基因表达谱向正常肝脏转变。 T_3 干预显著降低了 HCC 大鼠肿瘤负荷,重新激活局部 $T_3/THR\beta$ 轴,抑制瓦博格效应。乙型肝炎病毒 X 蛋白(HBx)与肿瘤形成有关, T_3 激活选择性线粒体自噬以控制线粒体质量,从而保护肝细胞免受 HBx 导致的细胞损伤。由此推测 T_3 具有一定的抗肿瘤作用。然而部分研究显示,TH 能够促进肿瘤生长,促进癌细胞迁移和侵袭,并增加抗癌药物耐药性。TH 在癌症进展中可能具有双重作用,具体作用机制仍需要进一步的研究。分子靶向药物多激酶抑制剂索拉非尼是 HCC 晚期患者的一线治疗方案,有极少病例报道过索拉非尼导致暂时性甲状腺毒症,随后出现亚临床甲减或显性甲减。由于较为罕见,所以并不常规建议应用索拉非尼治疗时进行甲状腺筛查,但如果出现相关症状并且高度怀疑甲亢或甲减时,应注意检测甲状腺功能变化。

四、展 望

现代医学发现肝脏是 TH 的靶器官,TH 参与调节肝脂代谢、糖代谢等生理病理过程。目前甲减以 L- T_4 替代治疗为主,甲亢以口服 ATD 或放射性碘治疗为主;对于良性甲状腺结节以随访观察为主,甲状腺癌以外科手术为主。

中医古籍中并无甲状腺名称的具体记载。《说文解字》言:“癭,颈瘤也”。癭病以颈下部肿大为主要特征,与甲状腺疾病的位置及症状相似,故将各类甲状腺疾病的中医病名总归为癭病范畴。足厥阴肝经“循喉咙之后,上入颃颡”,甲状腺正处于其循行部位。TH 促进生长发育、调节新陈代谢以及影响其他器官系统功能的生理作用,与肝主生发、主疏泄等生理功能相应。癭病发病主要由情志内伤导致,也与肝主疏泄关系密切。多从肝论治甲状腺疾病,根据患者不同时期的病理特点及临床症状分为肝郁气滞、肝郁

化火、肝阴亏虚、肝肾阴虚等证型,合理选用疏肝、清肝、养肝、柔肝等治法。今后需开展更进一步的中西医结合研究,充分发挥中医整体调治、个体化辨证论治的优势以及具有多靶点、多层次的药理作用,旨在取得更好的临床疗效。

参考文献

- Li Y, Teng D, Ba J, *et al.* Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China[J]. *Thyroid*, 2020, 30(4): 568-579
- Scappaticcio L, Longo M, Maiorino MI, *et al.* Abnormal liver blood tests in patients with hyperthyroidism: systematic review and Meta-analysis[J]. *Thyroid*, 2021, 31(6): 884-894
- Kotwal A, Cortes T, Genere N, *et al.* Treatment of thyroid dysfunction and serum lipids: a systematic review and Meta-analysis[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020, 105(12): 3683-3694
- Bano A, Chaker L, Plompen EPC, *et al.* Thyroid function and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: the Rotterdam Study[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016, 101(8): 3204-3211
- Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver[J]. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2002, 95(9): 559-569
- Mehran L, Amouzegar A, Rahimabad PK, *et al.* Thyroid function and metabolic syndrome: a population-based thyroid study[J]. *Hormone and Metabolic Research*, 2017, 49(3): 192-200
- Papadopoulou AM, Bakogiannis N, Skrapari I, *et al.* Thyroid dysfunction and atherosclerosis: a systematic review[J]. *In Vivo*, 2020, 34(6): 3127-3136
- McAninch EA, Rajan KB, Miller CH, *et al.* Systemic thyroid hormone status during levothyroxine therapy in hypothyroidism: a systematic review and Meta-analysis[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2018, 103(12): 4533-4542
- Ritter MJ, Amano I, Hollenberg AN. Thyroid hormone signaling and the liver[J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 742-752
- Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2018, 14(5): 259-269
- Brenta G, Berg G, Mikszutowicz V, *et al.* Atherogenic lipoproteins in subclinical hypothyroidism and their relationship with hepatic lipase activity: response to replacement treatment with levothyroxine[J]. *Thyroid*, 2016, 26(3): 365-372
- Damiano F, Rochira A, Gnoni A, *et al.* Action of thyroid hormones, T3 and T2, on hepatic fatty acids: differences in metabolic effects and molecular mechanisms[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(4): 744
- Gierach M, Gierach J, Junik R. Insulin resistance and thyroid disorders[J]. *Endokrynologia Polska*, 2014, 65(1): 70-76
- Mavromati M, Jornayvaz FR. Hypothyroidism-associated dyslipidemia: potential molecular mechanisms leading to NAFLD[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(23): 12797
- Piantanida E, Ippolito S, Gallo D, *et al.* The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2020, 43: 885-899
- Song E, Koo MJ, Noh E, *et al.* Risk of diabetes in patients with long-standing Graves' disease: a longitudinal study[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021, 36: 1277-1286
- Schwabedissen HEM, Ware JA, Finkelstein D, *et al.* Hepatic organic anion transporting polypeptide transporter and thyroid hormone receptor interplay determines cholesterol and glucose homeostasis[J]. *Hepatology*, 2011, 54(2): 644-654
- Jornayvaz FR, Lee HY, Jurczak MJ, *et al.* Thyroid hormone receptor- α gene knockout mice are protected from diet-induced hepatic insulin resistance[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(2): 583-591
- Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders[J]. *Endocrine Reviews*, 2019, 40(3): 789-824
- Fasciolo G, Napolitano G, Aprile M, *et al.* Hepatic insulin resistance in hyperthyroid rat liver: vitamin E supplementation highlights a possible role of ROS[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(7): 1295
- Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V, *et al.* Insulin resistance in hyperthyroidism: the role of IL6 and TNF α [J]. *European Journal of Endocrinology*, 2010, 162(1): 121-126
- Lin TY, Shekar AO, Li N, *et al.* Incidence of abnormal liver biochemical tests in hyperthyroidism[J]. *Clinical Endocrinology*, 2017, 86(5): 755-759
- 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(2019年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(12): 1118-1128
- Venediktova NI, Mashchenko OV, Talanov EY, *et al.* Energy metabolism and oxidative status of rat liver mitochondria in conditions of experimentally induced hyperthyroidism[J]. *Mitochondrion*, 2020, 52: 190-196
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, *et al.* 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133
- VandenBussche CJ, Gocke CD, Li QK. Fine-needle aspiration of metastatic papillary thyroid carcinoma found in the liver[J]. *Diagnostic Cytopathology*, 2013, 41(5): 418-424
- Brient C, Mucci S, Taieb D, *et al.* Differentiated thyroid cancer with liver metastases: lessons learned from managing a series of 14 patients[J]. *International Surgery*, 2015, 100(3): 490-496
- Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction[J]. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2007, 36(4): 1051-1066
- Wahid B, Waqar M, Rasool N, *et al.* Prevalence of thyroid stimulating hormone dysfunction among sofosbuvir-treated HCV-infected patients: a real-world clinical experience[J]. *Journal of Medical Virology*, 2019, 91(3): 514-517
- Akeno N, Blackard JT, Tomer Y. HCV E2 protein binds directly to thyroid cells and induces IL-8 production: a new mechanism for HCV induced thyroid Autoimmunity[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2008, 31(4): 339-344
- Vincken S, Reynaert H, Schiettecatte J, *et al.* Liver cirrhosis and thyroid function: friend or foe? [J]. *Acta Clinica Belgica*, 2017, 72(2): 85-90

(收稿日期: 2023-04-17)

(修回日期: 2023-04-25)