

· 指南与规范 ·

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20250302-00109

甲状腺功能亢进症伴肝功能异常诊断和治疗 多学科专家共识(2025年)

中国药理学学会药源性疾病学专业委员会, 中国毒理学会临床毒理学专业委员会, 《药物不良反应杂志》编辑委员会

通信作者: 贾继东, jia_jd@ccmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-4673-8890); 纪立农, jiln@bjmu.edu.cn (ORCID: 0000-0003-1305-1598); 王伽伯, jiabo_wang@ccmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-1478-9693)

摘要: 甲状腺功能亢进症(甲亢)伴肝功能异常是临床诊断和治疗中的一个难题, 其主要包括甲亢相关肝损伤、抗甲状腺药物(ATD)所致肝损伤和甲亢合并其他肝脏疾病。中国药理学学会药源性疾病学专业委员会、中国毒理学会临床毒理学专业委员会和《药物不良反应杂志》编辑委员会组织内分泌学、肝脏病学和临床药学领域的相关专家共同研讨, 在系统梳理国内外相关研究进展的基础上, 结合我国的临床实际情况, 制订了本共识。本共识系统阐述了甲亢伴肝功能异常的流行病学、发生机制、临床特征、诊断与鉴别诊断、监测和治疗, 提出了诊断和治疗的推荐意见, 旨在帮助临床医师在甲亢伴肝功能异常的预防、诊断和治疗实践中做出合理决策, 提高临床诊治水平。

关键词: 甲状腺功能亢进症; 肝脏疾病; 肝损伤; 诊断; 药物治疗管理; 跨学科交流; 共识

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(2022年感染性疾病科); 国家自然科学基金(82470625)

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN584)

Multidisciplinary expert consensus on diagnosis and treatment of hyperthyroidism with abnormal liver function

Chinese Pharmacological Society Professional Committee of Drug-induced Diseases, Section of Clinical Toxicology of Chinese Society of Toxicology, Editorial Committee of Adverse Drug Reactions Journal

Corresponding authors: JIA Jidong, jia_jd@ccmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-4673-8890); JI Linong, jiln@bjmu.edu.cn (ORCID: 0000-0003-1305-1598); WANG Jiabo, jiabo_wang@ccmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-1478-9693)

Abstract: Hyperthyroidism combined with abnormal liver function is a tricky problem in clinical diagnosis and treatment, which mainly includes hyperthyroidism-related liver injury, liver injury caused by antithyroid drugs (ATD), and other liver diseases associated with hyperthyroidism. Chinese Pharmacological Society Professional Committee of Drug-induced Diseases, Section of Clinical Toxicology of Chinese Society of Toxicology, and the Editorial Committee of Adverse Drug Reactions Journal organized relevant experts majoring in endocrinology, hepatology, and clinical pharmacy to jointly discuss and formulate this consensus based on a systematic review of relevant research progress at home and abroad, combined with the actual clinical situation in China. This consensus systematically expounds the epidemiology, pathogenesis, clinical characteristics, diagnosis and differential diagnosis, monitoring and treatment of hyperthyroidism with liver dysfunction, and puts forward recommendations for diagnosis and treatment, aiming to help clinicians make reasonable decisions in the prevention, diagnosis and treatment of hyperthyroidism combined with abnormal liver function, and improve the level of clinical diagnosis and treatment.

Key words: Hyperthyroidism; Liver Diseases; Liver Injury; Diagnosis; Medication Therapy Management; Interdisciplinary Communication; Consensusment

Research funding: National Key Clinical Specialist Construction Programs (Infectious Diseases Depart in 2022); National Natural

本文首次发表于[药物不良反应杂志, 2025, 27(9):513-524]

Science Foundation of China (82470625)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2025CN584)

甲状腺毒症是指各种原因导致的循环中甲状腺激素(thyroid hormone, TH)过量,引起以神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主要表现的临床综合征。根据是否有甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢),可分为甲亢性甲状腺毒症和非甲亢性甲状腺毒症^[1]。甲亢性甲状腺毒症是由于TH过度合成和分泌所致,其最常见的病因为毒性弥漫性甲状腺肿(Graves disease, GD);非甲亢性甲状腺毒症多由甲状腺破坏或外源性TH摄入过多等原因所致^[2-3]。

甲亢是临床常见的内分泌疾病,其患病率存在显著差异。在碘充足地区症状性甲亢患病率为0.2%~1.3%^[4-7],在碘缺乏地区可达1.2%~2.9%^[8-9]。我国大规模流行病学调查显示,临床甲亢的患病率为0.78%,GD的患病率为0.53%^[10]。值得关注的是,甲亢伴肝功能异常在临床实践中较常见,但其诊治面临诸多挑战。首先,其病因复杂多样,包括TH过量所致的肝毒性、抗甲状腺药物(antithyroid drug, ATD)所致肝损伤以及合并其他肝脏疾病等多种因素^[11];其次,目前针对这一临床问题的高质量循证医学证据较为缺乏,导致诊疗决策存在困难;再者,肝功能指标异常增加了甲亢治疗方案的制定难度,特别是ATD的选择和使用需要格外谨慎。

为提高临床医师对甲亢伴肝损伤的认识和诊疗水平,中国药理学学会药源性疾病学专业委员会、中国毒理学学会临床毒理学专业委员会和《药物不良反应杂志》编

辑委员会组织内分泌学、肝脏病学及临床药学领域的相关专家,以公正的立场、严谨的态度和规范的程序,在系统梳理国内外相关研究进展的基础上,结合我国的临床实际情况,制订了本共识。本共识的目的在于帮助临床医师在甲亢伴肝功能异常的预防、诊断和治疗实践中做出合理决策,但并非强制性标准,也不可能包括或解决甲亢伴肝功能异常诊治中的所有问题。本共识将随着本领域的研究证据不断积累而适时更新。

1 共识形成方法

本共识起草过程中参考了PICO(participant, intervention, comparison, outcome)原则和国际通用的共识制定流程,由方法学专家进行证据质量评价和推荐等级评估。推荐强度(表1)和证据质量(表2)评估的方法学基于卫生系统中证据推荐分级的评估、制定与评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)系统^[12-13]。共识水平由参与审阅和讨论的专家共同投票确定,投票共设置6个选项:“完全同意”“基本同意”“不明确意见”“不同意”“有较小保留意见”“完全不同意”。每条推荐意见获得≥75%专家同意(包括“完全同意”和“基本同意”)即视为达成共识。共识水平以“完全同意”和“基本同意”占比之和表示。最终共确定15条推荐意见,专家们对其内容及推荐强度达成共识。本共识适用的目标群体可能涉及临床医师、药师、患者或政策制定者等。

表1 GRADE系统的推荐强度

Table 1 Recommended strength level of GRADE system

推荐强度	具体描述
强推荐(1级)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱推荐(2级)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

注:GRADE,证据推荐分级的评估、制定与评价。

表2 GRADE系统的证据质量分级

Table 2 Levels of evidence quality in GRADE system

证据级别	定义
高质量(A)	非常确信估计的效应值接近真实的效应值,进一步研究也不可能改变该估计效应值的可信度
中等质量(B)	对估计的效应值确信程度中等,估计值有可能接近真实值,但仍存在二者不相同的可能性,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度
低质量(C)	对估计的效应值确信程度有限,估计值与真实值可能大不相同,进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度
极低质量(D)	对估计的效应值几乎没有信心,估计值与真实值很可能完全不同;对效应值的任何估计都很不确定

注:GRADE,证据推荐分级的评估、制定与评价。

2 TH与肝脏

甲状腺是人体重要的内分泌器官,主要分泌TH,包括四碘甲状腺原氨酸(tetraiodothyronine, T_4)和三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3)。TH作用广泛,对多种器官和细胞均有影响,而肝脏与甲状腺之间也存在复杂的关系。

TH可参与多个肝脏代谢过程:(1)直接或间接激活新生脂肪分解途径;(2)参与脂肪酸 β -氧化;(3)参与低密度脂蛋白受体合成和内吞过程,并通过逆向胆固醇转运进行外周摄取和肝脏排泄等;(4)调控肝糖异生和胰岛素敏感性。此外,肝脏在TH的激活、失活、转运和代谢中也发挥着重要的作用^[11]。

3 甲亢伴肝功能异常的流行病学和发生机制

3.1 甲亢相关肝损伤 研究显示,15%~76%的初诊甲亢患者存在肝损伤,其中年龄是独立预测因素,且与性别无关^[14-16]。Scappaticcio等^[17]的Meta分析(纳入25项研究)表明,55%~60%未经治疗的甲亢患者至少出现过1次肝功能异常。张彦等^[18]对2018—2022年间收治的216例甲亢患者进行分析,结果发现47.2%(102例)的患者存在肝损伤。另一项由陈智峰等^[19]开展的回顾性研究显示,58.4%(66/113)的甲亢患者合并肝损伤,且年龄大、病程长和基础代谢率差的患者更易发生肝损伤。值得注意的是,合并肝损伤的患者甲状腺功能更差、临床并发症更多。现有数据表明,甲亢相关肝损伤的患病率可能高达患者总数的半数以上,但目前仍缺乏大规模流行病学调查予以进一步验证。

目前多数研究认为甲亢相关肝损伤的机制主要包括^[20]:(1)TH的直接肝毒性作用,过量的TH可直接影响肝内相关酶活性,从而造成肝损伤;(2)代谢异常介导的肝损伤,甲状腺毒症可加速肝糖原和蛋白质的分解,从而导致肝细胞变性;(3)缺氧性肝损伤,高代谢状态导致能量消耗显著增加,但肝脏的血液供应未能相应增加,导致肝细胞缺氧和自由基损伤;(4)免疫机制的参与,甲亢发病过程中存在的自身免疫反应可能同时作用于肝细胞,在肝细胞损伤中起到一定的作用;(5)心源性损伤,合并甲亢性心脏病,并出现心功能不全时,可因体循环淤血导致肝淤血和肝细胞坏死。

3.2 ATD所致肝损伤 常用的ATD主要分为咪唑类和硫脲类。关于甲硫咪唑(methimazole, MMI)和丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)所致肝损伤的发生率和严重程度,目前的研究结论尚不统一^[21-22]。《2016年美国甲状腺协会甲亢和其他甲状腺毒症原因诊断和治疗指南》(以

下简称美国指南)^[9]指出,这两种药物引发不良事件的风险相似,所致严重肝损伤的发生率也无显著差异。但Wang等^[21]的队列研究显示,2004—2008年间,在接受MMI或PTU治疗的71 379例甲亢患者中,MMI组肝损伤发生率高于PTU组(3.17/1 000人年 vs 1.19/1 000人年),但急性肝衰竭发生率低于PTU组(0.32/1 000人年 vs 0.68/1 000人年)。Suzuki等^[23]对日本伊藤医院2005—2016年新诊断的甲亢住院患者的回顾性研究发现,重度肝损伤[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)>8倍参考值上限(upper limit of normal, ULN)或总胆红素(total bilirubin, TBil)>3倍ULN]的总患病率为2.5%(461/18 558),其中MMI组的患病率显著低于PTU组(1.4% vs 6.3%);极重度肝损伤(ALT>20×ULN或TBil>10×ULN)的总患病率为0.22%(40/18 558),同样MMI组的患病率也显著低于PTU组(0.08% vs 0.68%)。

既往研究表明,葡萄糖醛酸转移酶、单胺氧化酶、脂多糖、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽转移酶和超氧化物歧化酶,是ATD诱导细胞功能障碍和毒性的常见代谢靶点^[24-25]。ATD所致肝损伤涉及多机制协同作用:(1)ATD的活性代谢产物可作为半抗原与体内蛋白结合形成药物-蛋白加合物,特异性活化T细胞介导免疫反应,从而造成肝损伤^[26-27];(2)ATD可直接抑制电子传递链,诱导线粒体功能障碍和DNA损伤导致的细胞凋亡、线粒体损伤^[11];(3)ATD(尤其PTU)可诱导活性氧生成,导致脂质过氧化和谷胱甘肽耗竭^[24,28];(4)遗传因素(主要为MMI)的作用,通过对人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因进行二代测序发现HLA-A*03:02与发生MMI所致肝损伤有关^[26],而溶质载体有机阴离子转运蛋白1B1和尿苷二磷酸糖苷酸转移酶1A1*6基因多态性也可能是MMI诱导肝毒性的重要易感因素^[24,27],但目前尚未发现与PTU所致肝损伤易感性相关的基因突变位点。ATD所致肝损伤可能是与上述一种或多种机制有关,其中PTU的肝毒性呈现剂量依赖性,而MMI则更多与遗传因素有关^[28]。

3.3 甲亢合并其他肝脏疾病 甲亢患者可合并多种肝脏疾病,代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)、病毒性肝炎、自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)等。

MAFLD以往也被称为非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)。目前甲亢合并MAFLD患病率的数据有限,我国一项单中心横断面研究显示,甲亢患者中NAFLD的患病率为11.9%(14/117)^[29],低于我国普通人群30%的患病率^[30]。另外,对四川大学

华西医院体检中心数据的研究进一步证实,脂肪肝和非脂肪肝患者中甲亢的患病率无显著差异[亚临床甲亢:调整后比值比(adjusted odds ratio, *aOR*)=1.04, 95%置信区间(confidence interval, *CI*):0.97~1.11, *P*=0.244;临床甲亢:*aOR*=1.25, 95%*CI*:0.84~1.86, *P*=0.279]^[31]。

甲亢合并病毒性肝炎的患病率与不同地区、人群中病毒性肝炎的流行率有关,现有证据未显示甲亢会增加病毒性肝炎的易感性,但有慢性乙型或丙型肝炎的患者可能在接受干扰素等药物治疗时诱发甲亢^[32-33]。此外,虽有多种类型肝炎病毒急性感染可能诱发甲亢的个案报道^[34-36],但缺乏大样本研究证据。

现有证据表明,自身免疫机制在GD等甲亢的发病中起核心作用,该类患者常合并AILD,主要包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)^[37]、原发性胆汁性胆管炎^[38]及原发性硬化性胆管炎^[39]等。Zeng等^[40]一项回顾性研究显示,在324例AILD患者中,34.9%(113例)可合并自身免疫性甲状腺疾病,其中桥本甲状腺炎74例,GD25例。此外,多种甲状腺疾病(如桥本甲状腺炎和GD)都与原发性胆汁性胆管炎的发生密切相关^[41]。Khoury等^[42]一项包含163例AIH患者和1104例健康对照者的病例对照研究显示,虽然AIH患者中甲状腺疾病的患病率显著高于对照组[17% vs 5%, 比值比(odds ratio, *OR*)=2.4, 95%*CI*:1.68~2.48, *P*<0.001],但多因素Logistic回归分析显示AIH仅与甲状腺功能减退症存在独立相关性,而与甲亢无统计学相关性。目前关于甲状腺疾病与AILD间相关性的机制尚未完全阐明。有学者认为甲亢与AILD可能属于免疫介导同一疾病的不同器官受损表现,可先后或同时发生。另外,ATD(如MMI)也可直接诱发AILD^[43]。

推荐意见1:甲亢患者伴肝功能异常临床常见,主要类型包括:(1)甲亢疾病本身所致肝损伤;(2)抗甲状腺药物(ATD)相关肝损伤;(3)甲亢合并其他肝脏疾病(如病毒性肝炎、脂肪肝等)。临床医师应提高警惕,早期识别并及时干预(B级,强推荐)。

4 甲亢伴肝功能异常的临床特征

4.1 甲亢相关肝损伤 Scappaticcio等^[17]有关甲亢患者肝功能检查的Meta分析结果显示,新诊断甲亢患者肝功能异常较为常见,其中血清ALT、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转移酶(gamma glutamyl transferase, GGT)和TBil异常的发生率(95%*CI*)分别为33%(24%~44%)、23%(17%~29%)、44%(35%~52%)、24%(16%~36%)和12%(7%~20%)。Wang等^[20]一项回顾性

研究中纳入了1552例GD并发肝损伤患者,大多数患者无明显临床症状,肝损伤严重程度以轻度(58.5%)和中度(34.9%)为主,6.6%的患者可进展至肝衰竭。肝功能异常以ALP升高(52.3%)最常见,肝损伤类型为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型者分别占45.8%、32.4%和21.8%。Li等^[44]一项4年的回顾性研究表明,甲亢患者游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)>3倍ULN、促甲状腺激素受体抗体>10倍ULN、甲状腺重量(通过超声测量计算)>35g、甲亢病程>3年、心率>90次/min和年龄>45岁是合并肝损伤的危险因素。甲亢通常仅引起轻微肝脏组织学改变,目前尚无专门针对甲亢导致肝损伤的病理研究,尚需更多病理学研究明确其特征性改变。甲亢患者的肝组织病理可表现为小叶中心(Ⅲ带)轻-中度肝细胞内胆汁淤积、轻度小叶性肝炎、轻度脂肪变性、肝糖原减少、轻度非特异性汇管区炎症及肝窦扩张淤血等。在少数情况下也可表现为多小叶坏死、肝实质萎缩,是甲状腺毒症导致肝衰竭的病理基础^[45]。

4.2 ATD所致肝损伤 Khan等^[46]对271例ATD所致肝损伤文献病例的临床特征进行了系统回顾,结果显示患者年龄为(42.9±17.2)岁,女性占比达70.8%(148/209);肝损伤类型分布为肝细胞损伤型占41.8%、胆汁淤积型占41.3%、混合型占16.9%;其中PTU所致肝损伤多为肝细胞损伤型;总体预后显示肝功能复常率为79.6%,病死率(11.8%)和肝移植率(6.4%)较高。但需要注意的是,该研究数据75%来源于病例报告,可能存在不良预后病例的选择偏倚。Suzuki等^[23]对461例GD患者严重(≥ 3 级)药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)的回顾性分析结果显示,DILI发生的中位时间为30d(范围:7~314d),97%发生在开始ATD治疗的90d内;MMI和PTU的平均日剂量分别为15mg和300mg,ATD剂量和甲亢严重程度均与肝损伤严重程度无关;绝大多数为肝细胞损伤型(96.6%),胆汁淤积型(1.5%)和混合型(1.9%)少见;91.3%(421/461)的患者肝损伤严重程度为3级,8.7%(40/461)为4级,所有患者的肝损伤均恢复,无死亡和接受肝移植的病例。

ATD所致肝损伤的病理学表现呈多样性,肝内胆汁淤积^[47-48]、肝脏肉芽肿^[49-50]、脂肪变性^[49]、AIH样改变(界面性肝炎和玫瑰花结形成)^[51]、急性或慢性肝细胞损伤^[52-53]等均有报道。

4.3 甲亢合并其他肝脏疾病 甲亢患者合并MAFLD、病毒性肝炎、脂肪性肝病、AILD等其他肝脏疾病通常同时呈现出甲亢和其他肝脏疾病的临床特点,但由于甲亢患者的高分解代谢状态,两病间可能产生一些相互影响。

在甲亢合并MAFLD患者中,甲亢的高代谢状态可能通过增加脂质分解而改善肝脏脂肪沉积。Wang等^[29]的横断面研究显示,甲亢患者的FT₃水平与肝脂肪含量呈负相关($OR=0.267, 95\%CI: 0.087 \sim 0.817, P=0.021$)。Miyake等^[54]报道1例56岁女性GD患者采用MMI治疗后体重增加,肝功能异常,肝穿刺活检证实为NAFLD;停用MMI后GD复发,随着FT₃水平升高,患者体重下降,肝功能好转。作者认为,甲亢可能会改善NAFLD的病理状况。

甲亢与病毒性肝炎共患时,甲亢的多食善饥症状可能减轻肝炎患者的厌食症状,但有可能导致肝病加重。程娜和张伦理^[55]一项回顾性研究显示,甲亢合并肝功能异常的住院患者中,合并乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者的病死率明显高于无HBV感染者[38.1%(8/21) vs 8.3%(2/24), $P<0.05$]。Weng等^[56]一项纳入2166例慢性乙型肝炎相关急性肝衰竭的回顾性研究表明,甲亢是慢性乙型肝炎相关急性肝衰竭患者90 d内死亡的危险因素之一[调整后风险比(adjusted hazard ratio, aHR)=1.893, $P=0.001$],提示甲亢对慢性乙型肝炎的预后可能产生负面影响。作者认为可能与甲亢患者代谢率和耗氧量增加,导致肝脏缺氧、肝细胞凋亡和氧化应激有关。

甲亢合并AILD者的肝损伤可能更严重,且¹³¹I治疗后肝功能不易恢复,表现出黄疸、自身抗体(如抗核抗体)阳性和IgG升高;部分患者因免疫系统紊乱,还可合并其他器官的免疫性疾病(如系统性红斑狼疮)^[57]。Suarez-Zdunek等^[57]基于一项注册的丹麦肝移植受者共患病研究的匹配对照(招募的一般人群)研究显示,肝移植患者中甲亢共患率显著高于普通人群[2.9%(14/489) vs 1.2%(21/1808), $aOR=2.24, 95\%CI: 1.05 \sim 4.75, P=0.04$];多变量分析显示,以AIH($aOR=3.72, 95\%CI: 1.02 \sim 13.6, P=0.046$)和原发性硬化性胆管炎($aOR=6.23, 95\%CI: 1.65 \sim 23.5, P=0.007$)作为移植原因的患者与共患甲亢相关。

5 甲亢伴肝功能异常的诊断与鉴别诊断

5.1 甲亢相关肝损伤 对于有典型甲亢临床表现且伴有肝功能异常的患者,特别是在ATD治疗前出现肝功能异常的患者,在除外其他原因(如病毒性肝炎、AILD、遗传代谢性肝病、MAFLD、DILI等)所致肝功能异常的基础上,应考虑甲亢所致肝损伤;如果随着甲亢疾病的控制,肝功能逐渐恢复,则更支持本诊断^[58]。

目前对于甲亢所致肝损伤严重程度的分级尚无统一标准,参考以往肝脏疾病相关指南共识以及甲亢所致肝损伤的文献,建议分为以下3个等级:(1)轻度,ALT和/或

AST升高, $\leq 3 \times ULN$,且TBil $\leq 2 \times ULN$,且凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) $>70\%$;(2)中度,ALT和/或AST $> 3 \times ULN$,或TBil $> 2 \times ULN$,或PTA 60%~70%;(3)重度, TBil $> 5 \times ULN$,或PTA $<60\%$ 。需要注意的是,甲亢患者单纯ALP升高可能与甲亢所致骨损伤有关,不一定存在肝损伤^[59],可进一步完善血清骨特异性碱性磷酸酶协助诊断。**5.2 ATD所致肝损伤** 对于接受ATD治疗的甲亢患者,如果出现明显的肝功能异常,且与ATD的使用存在时间上的先后顺序,应考虑ATD所致肝损伤,但应排除其他原因导致的肝损伤,包括甲亢相关肝损伤、中草药/膳食补充剂导致的肝损伤以及甲亢合并其他肝脏疾病;如果停药或减量后肝功能指标可改善或恢复正常,再次用药后肝功能指标再次加重,则更支持本诊断^[60]。当ATD所致肝损伤诊断有困难时,如难以排除其他肝脏疾病(尤其是AILD,且考虑采用免疫抑制剂治疗)或停药后肝功能持续升高和/或有肝功能恶化的征象,需及时行肝穿刺活检协助诊断与鉴别,以便启动后续治疗,避免延误病情^[60]。ATD所致肝损伤的严重程度可参照我国DILI指南严重程度分级^[61]。

需要注意的是,一些甲亢患者在使用ATD治疗时常同时服用中草药和膳食补充剂。因此,在治疗期间发生肝损伤,还应注意排除中草药/膳食补充剂导致的肝损伤,如甲亢常用的中药黄药子具有明确的肝毒性^[62-63]。另外,在甲亢中医治疗中常用五味子、苍术、合欢皮、水蛭以及调节免疫的中药昆明山海棠、雷公藤、穿山龙、猫爪草等均可能引起肝损伤^[64-65]。有研究显示,中草药导致的肝损伤程度更严重^[66]。

5.3 甲亢合并其他肝脏疾病 甲亢患者的肝损伤应注意与同时患有其他肝脏疾病鉴别,尤其是在罹患甲亢前已有肝功能异常的患者。共患的肝脏疾病有可能在诊断甲亢时或随后才被发现,应根据患者的肝功能变化系统分析。当患者的肝功能未随甲状腺功能的改善而恢复,且可排除ATD所致肝损伤,应考虑其是否共患其他肝脏疾病;诊断困难时应考虑行肝穿刺活检。

推荐意见2: 甲亢相关肝损伤的诊断应符合以下4条^[58]:

- (1)有甲亢相关的临床症状、体征和实验室检查证据;
- (2)至少存在一项肝功能指标异常;
- (3)除外其他原因所致肝损伤;
- (4)随着甲亢控制,肝功能好转或恢复正常(B级,强推荐)。

推荐意见3: ATD所致肝损伤的诊断应符合以下4条:

- (1)ATD的使用与临床症状/肝功能异常的出现存在时间先后顺序;
- (2)ALT $\geq 2 \times ULN$,或ALP $\geq 1.5 \times ULN$,或TBil $\geq 2 \times ULN$;
- (3)排除其他原因导致的肝损伤;
- (4)停药或减

量后肝功能指标可改善或恢复正常,再次用药后肝损伤加重或再次出现(C级,弱推荐)。

推荐意见 4:当甲亢合并肝损伤时,应考虑除外其他肝脏疾病(如 AILD、病毒性肝炎和 MAFLD 等),其诊断可参考相应的临床诊疗指南(C级,弱推荐)。

6 甲亢伴肝功能异常的监测和治疗

6.1 甲亢伴肝功能异常的监测 所有新诊断的甲亢患者均应常规进行肝脏疾病相关检查,包括肝功能、病毒性肝炎抗原/抗体、自身抗体、免疫球蛋白及肝脏超声、心脏超声等;并在开始 ATD 治疗后定期监测肝功能。一旦发现肝功能异常,应尽快、全面鉴别肝损伤的原因,抓住主要矛盾、采取针对性措施进行治疗。应当注意,抗炎保肝治疗只是辅助治疗,但有研究显示保肝治疗有助于提升患者对甲亢治疗的依从性^[67]。

推荐意见 5:建议对所有新诊断的甲亢患者常规进行肝功能、病毒性肝炎抗原/抗体、自身抗体、免疫球蛋白、肝脏超声及心脏超声等检查(B级,强推荐)。

推荐意见 6:建议在开始 ATD 治疗后的 2、4、8 和 12 周,以及以后每 3 个月监测肝功能(B级,强推荐)。

6.2 针对不同原因肝损伤的治疗

6.2.1 甲亢相关肝损伤

6.2.1.1 ATD 的治疗 Li 等^[68]一项纳入 33 例 GD 合并严重肝损伤患者的回顾性研究显示,MMI 组患者治疗 2 周后肝功能的总体改善率明显高于非 MMI 治疗组[77.8% (7/9) vs 9.5% (2/21), $P=0.001$]。Niculescu 等^[69]一项纳入了 77 例患者的研究中有 25 例 ALT 和/或 AST 升高,MMI 治疗 6 周后 ALT 和 AST 均明显下降。2022 年《中国甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南》(以下简称中国甲亢指南)^[70]推荐初诊的甲亢患者首选 MMI;妊娠早期、甲状腺危象对 MMI 应答差且不愿意接受¹³¹I 或手术治疗的患者可选择 PTU。如果在治疗前患者的 ALT 和/或 AST $>3 \times$ ULN、或有高胆红素血症或明显肝损伤症状,使用 ATD 治疗时应首选低剂量的 MMI。

6.2.1.2 ¹³¹I 治疗 Ze 等^[71]的一项研究中纳入了首次接受¹³¹I 治疗的 510 例 GD 患者,其中 222 例(43.5%)伴肝功能异常,结果显示肝功能正常和异常的患者¹³¹I 治疗的疗效相当[90.31% (177/196) vs 94.48% (154/163), $P=0.142$],提示¹³¹I 治疗的疗效不受肝功能的影响。但该项研究未对患者肝功能恢复情况进行描述。Wang 等^[20]一项纳入 1 552 例 GD 患者的研究中,¹³¹I 治疗 6 个月后 77.3% (1 200/1 552) 的患者肝功能恢复正常;轻、中和重度肝损伤患者的肝功能复常率分别为 86.8% (788/908)、

65.5% (355/542) 和 55.9% (57/102),肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型肝损伤者的肝功能复常率分别为 91.7% (652/711)、59.2% (298/503) 和 74.0% (250/338),提示轻、中度肝损伤和肝细胞损伤型的甲亢患者¹³¹I 的疗效更佳。Ding 等^[72]报道了 345 例难治性重度甲亢患者(其中 31 例伴有严重肝损伤)在未用 ATD 预处理的情况下采用¹³¹I 治疗的疗效,结果显示总体治愈率达 82.0% (283/345),另有 15 例(4.4%)完全缓解、47 例(13.6%)部分缓解,无治疗失败和急性放射性甲状腺炎病例发生。上述 3 项研究均提示伴有严重肝损伤患者采用¹³¹I 治疗是安全有效的。因此,《2018 年欧洲甲状腺协会 Graves 甲状腺功能亢进症管理指南》^[73]建议¹³¹I 治疗可用于 ATD 治疗后复发或合并肝损伤的患者。中国甲亢指南也推荐合并严重肝损伤甲亢患者经保肝治疗疗效不佳时,应尽早使用足量的¹³¹I 治疗^[70]。

6.2.1.3 手术治疗 随着 ATD 及¹³¹I 治疗的普及,目前已很少采用手术方式治疗甲亢^[1-3,74],目前未检索到有关甲亢伴肝损伤患者手术治疗的临床数据。但不宜应用 ATD 及¹³¹I 治疗或上述治疗疗效不佳的患者,GD 合并压迫症状、胸骨后甲状腺肿、中重度 Graves 眼病、毒性多结节性甲状腺肿、甲状腺自主性高功能腺瘤或疑似为甲状腺恶性肿瘤的患者,可考虑手术治疗^[1-3,74]。

推荐意见 7:甲亢相关肝损伤患者,首选 MMI 治疗,妊娠期妇女或甲亢危象患者可选择 PTU 治疗(B级,强推荐)。

推荐意见 8:伴有严重肝损伤的甲亢或不能耐受 ATD 治疗的患者,可采用¹³¹I 治疗(B级,强推荐)。

6.2.2 ATD 所致肝损伤 疑似 ATD 所致肝损伤的首要处理措施是停用可疑药物或减少药物剂量^[75]。ATD 引起的轻度肝损伤可在严密监测肝功能的情况下减少药物剂量。Suzuki 等^[23]报道的 461 例 ATD 所致肝损伤患者中,35 例无高胆红素血症的患者(MMI 治疗者 23 例,PTU 治疗者 12 例)在减少剂量后继续原药物治疗。美国指南^[9]建议,在 ATD 治疗期间若出现 ALT、AST 持续增高或 $\geq 3 \times$ ULN 的情况,应考虑停药。停药患者甲亢的后续治疗可以根据肝损伤严重程度和患者意愿选择换用其他类型的 ATD 治疗或¹³¹I 治疗。不同种类的 ATD 导致肝损伤的疾病谱不完全相同,如出现了一种 ATD 引起的轻/中度肝损伤,可以在严密监测的情况下谨慎尝试换用其他类型的 ATD 治疗^[70]。盛秋菊等^[66]的研究中 5 例使用 PTU 治疗的患者 4 例换用 MMI(10 mg, 1 次/d),甲状腺功能均获好转。ATD 所致严重肝损伤患者在停药后应密切监测肝功能和凝血功能变化,同时采用保肝药物、对症支持等治疗,大多数患者在停药后肝功能会逐渐恢复正常。

推荐意见 9: ATD所致轻度肝损伤可减量或换用其他ATD治疗,并密切监测肝功能(C级,弱推荐)。

推荐意见 10: ATD所致中/重度肝损伤患者以及基线肝功能正常的轻度肝损伤患者在减少药物剂量后出现任一下列情况,需停用ATD,改用¹³¹I治疗:(1)ALT或AST>3×ULN;(2)TBil>2×ULN或国际标准化比值>1.5;(3)未达到(1)和(2),但伴有疲劳、恶心、呕吐、右上腹痛或压痛、发热、皮疹或嗜酸粒细胞增多(>5%)。在停药同时,应及时采用保肝及对症药物治疗、密切监测肝功能的变化(D级,弱推荐)。

6.2.3 甲亢合并其他肝脏疾病 潘祥坡和王焕新^[76]报道了14例GD合并AIH患者,经¹³¹I和保肝药物治疗后肝功能不见好转,后经自身抗体和肝穿刺病理学检查确诊为AIH,联用糖皮质激素(激素)治疗(其中3例加用硫唑嘌呤,1例加用6-巯基嘌呤)3周后肝功能明显好转,黄疸减退。周定辉^[77]报道了48例甲亢合并乙型肝炎患者,其中31例在服用恩替卡韦抗HBV的基础上给予MMI治疗(治疗组),17例仅服用恩替卡韦、未给予ATD治疗(对照组);2组患者治疗后肝功能均明显改善,但对对照组甲状腺功能无明显好转;治疗组的住院时间明显少于对照组[(15.56±7.35)d vs (43.13±8.26)d, $P<0.05$]。上述2项研究提示,甲亢合并其他肝脏疾病在治疗甲亢的同时,还需要积极针对共患的肝脏疾病进行治疗。需要注意的是,重度肝损伤的患者应避免应用ATD。

推荐意见 11: 甲亢合并其他肝脏疾病的患者在治疗甲亢的同时,应根据相关指南积极治疗共患的其他肝脏疾病(B级,强推荐)。

6.3 抗炎保肝药物在甲亢伴肝功能异常患者中的应用 抗炎保肝治疗是肝损伤综合治疗的一部分。对于甲亢伴肝功能异常患者,在针对不同病因治疗的同时可酌情选用抗炎保肝药物,但原则上不同机制的保肝药联合使用不宜超过2种。

根据我国《肝脏炎症及其防治专家共识》^[78],抗炎保肝药物可分为5类:(1)抗炎类药物,代表药物是甘草酸类制剂;(2)肝细胞膜修复保护剂,代表药物为多烯磷脂酰胆碱;(3)解毒类药物,代表药物为还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)和N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC);(4)抗氧化类药物,代表药物为水飞蓟素制剂和双环醇;(5)退黄利胆类药物,代表药物是S-腺苷蛋氨酸和熊去氧胆酸。

推荐意见 12: 对于以肝细胞型损伤为主的患者,建议酌情选用甘草酸类制剂、多烯磷脂酰胆碱、水飞蓟素制剂

或还原型谷胱甘肽制剂等(C级,弱推荐)。

推荐意见 13: 对于以胆汁淤积型损伤为主者或黄疸明显患者,如无胆系感染、胆道梗阻等用药禁忌,推荐选用S-腺苷蛋氨酸或熊去氧胆酸(C级,弱推荐)。

6.4 甲亢合并肝衰竭的治疗

6.4.1 甲亢的治疗 肝衰竭患者的甲亢治疗,推荐根据患者肝衰竭的原因和甲亢的严重程度,选择适当的时机采用¹³¹I治疗^[79]。

6.4.2 激素的使用 对于存在甲状腺危象的患者,激素有可能通过抑制细胞免疫反应和炎症介质的释放,稳定肝细胞膜,从而有望减轻肝损伤、促进黄疸消退^[80]。另外,激素的使用有可能缓解甲亢导致的肾上腺皮质功能的相对不足,并降低外周组织对甲状腺激素的反应^[81]。Zheng等^[82]报告1例甲亢患者服用MMI 2个月后发生肝衰竭,经肝穿刺活检证实合并AIH,加用激素治疗后好转。Medhioub等^[83]报道1例甲状腺危象导致的肝衰竭和门静脉高压患者,采用氢化可的松联合¹³¹I治疗后好转。但需要注意的是,激素可能使感染和消化道出血的风险增加^[80]。

6.4.3 人工肝 人工肝技术可清除肝损伤时血液中的毒性物质如肌酐、尿素氮、氨、胆红素,以减轻有害物质对肝脏的损害,维持人体内环境稳定,从而为肝脏修复赢得时间^[84]。Ba等^[85]报道1例甲亢合并肝衰竭及心力衰竭患者,给予血浆置换联合连续性血液净化治疗后改用MMI治疗,甲状腺功能和肝功能均恢复正常。Zhu^[86]报道了8例甲亢合并肝衰竭患者采用¹³¹I联合血浆置换治疗,甲状腺功能与肝功能均显著恢复。

Fang等^[87]的回顾性研究中纳入了74例甲亢合并肝衰竭的患者,其中34例仅接受¹³¹I治疗,17例接受¹³¹I联合人工肝治疗,24例仅接受人工肝治疗;2个月后,接受¹³¹I治疗的2组患者甲状腺功能均有显著改善,肝功能也有明显改善,有效率分别为79.41%(27/34)和82.35%(14/17);而仅接受人工肝治疗的患者甲状腺功能无明显好转,肝功能改善的有效率为60.87%(14/23)。Zhang等^[88]针对116例甲亢合并严重肝损伤患者的回顾性研究发现,采用分子吸附再循环系统(molecular adsorbent recycling system, MARS)联合¹³¹I治疗组($n=59$)、单纯采用MARS治疗组($n=57$)患者的甲状腺功能和肝功能均明显恢复的总有效率分别为84.7%(50/59)和66.6%(38/57),病死率分别为15.3%(9/59)和33.3%(19/57)。2项研究均提示甲亢合并肝衰竭的患者在人工肝治疗的同时,不能忽视针对甲亢的¹³¹I治疗。

6.4.4 肝移植 肝衰竭患者经上述多种支持治疗肝功能持续恶化的情况下,紧急肝移植可能是唯一有效的治疗方法^[89]。仅检索到5例甲亢合并肝衰竭患者行肝移植的病例报告^[90-94]:1例为DILI所致,3例为甲状腺危象,另1例肝衰竭原因不明;5例患者均进行了甲状腺全切术和肝移植术,均获成功。

推荐意见 14:对甲亢所致的急性肝衰竭,可尝试采用NAC治疗;若无效可采用¹³¹I联合激素治疗;若激素治疗无效/效果欠佳,建议¹³¹I联合人工肝治疗(C级,弱推荐)。

推荐意见 15:对于上述治疗均无效的患者,建议行肝脏移植手术(C级,弱推荐)。

7 尚待解决的问题

甲亢伴肝功能异常是临床诊治的难点,目前仍存在诸多未解决的问题。首先,缺乏统一的诊断与分级标准,不同研究对不同情况的甲亢伴肝功能患者异常的界定不一,影响治疗决策,需建立客观统一的评价标准,亟待建立多中心队列研究加以验证。其次,发病机制尚不明确,尤其是甲亢与AILD的内在关系,同时个体易感性和药物代谢产物的毒性也可能参与其中,需对代谢组与药物基因组学进行深入研究。第三,预测与监测工具匮乏,虽有荧光探针和HLA检测等方法,但尚未普及到临床。第四,治疗策略多依赖临床经验,缺少前瞻性研究支撑,包括何时停用ATD、换用¹³¹I或手术,ATD相关肝损伤的安全换药策略以及激素和保肝药物的应用等。今后需加强肝病与内分泌专业间的合作,开展多中心研究,建立长期随访与管理体系统。

执笔专家:赵新颜、张秀英、何婷婷、王艳、景婧、朱云、赵旭、单姗、王伽伯、纪立农、贾继东

编写组专家成员(按姓氏拼音排序):蔡大川(重庆医科大学第二附属医院感染病科)、陈成伟(中国人民解放军海军第九〇五医院肝病中心)、丁惠国(首都医科大学附属北京佑安医院消化中心)、韩英(空军军医大学西京医院消化内科)、何婷婷(中国人民解放军总医院第五医学中心肝病医学部)、纪立农(北京大学人民医院内分泌科)、纪立伟(北京医院药学部)、贾继东(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、江宇泳(首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心)、景婧(中国人民解放军

总医院第五医学中心肝病医学部)、李妍(山东第一医科大学附属第一医院/山东省千佛山医院药学部)、茅益民(上海交通大学医学院附属仁济医院消化科)、南月敏(河北医科大学第三医院中西医结合肝病科)、任红(重庆医科大学病毒性肝炎研究所)、单姗(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、宋燕青(吉林大学第一医院乐群院区药学部)、宋智慧(首都医科大学附属北京同仁医院药学部)、王伽伯(首都医科大学中医药学院)、王慧(北京医院内分泌科)、王淑洁(首都医科大学宣武医院药学部)、王艳(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、相小强(复旦大学药学院)、肖扬(中南大学湘雅二医院内分泌科)、谢雯(首都医科大学附属北京地坛医院肝病科)、辛永宁(青岛市市立医院肝病科)、翟所迪(北京大学第三医院药学部)、张秀英(北京大学人民医院内分泌科)、赵新颜(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、赵旭(中国人民解放军总医院第五医学中心肝病医学部)、肇丽梅(中国医科大学附属盛京医院药学部)、周建博(首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科)、朱梅(天津医科大学总医院内分泌科)、朱云(中国人民解放军总医院第五医学中心肝病医学部)

利益冲突声明:所有作者声明不存在利益冲突。



参考文献详见二维码

收稿日期:2025-10-30;录用日期:2025-11-11

本文编辑:邢翔宇

引证本文: Chinese Pharmacological Society Professional Committee of Drug-induced Diseases, Section of Clinical Toxicology of Chinese Society of Toxicology, Editorial Committee of Adverse Drug Reactions Journal. Multidisciplinary expert consensus on diagnosis and treatment of hyperthyroidism with abnormal liver function[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(11): 2240-2247.

中国药理学学会药源性疾病学专业委员会,中国毒理学学会临床毒理学专业委员会,《药物不良反应杂志》编辑委员会. 甲状腺功能亢进症伴肝功能异常诊断和治疗多学科专家共识(2025年)[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(11): 2240-2247.