

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.09.007

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200116.1017.003.html\(2020-01-16\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200116.1017.003.html(2020-01-16))

碘 131 治疗格雷夫斯病伴多种合并症 1 例及文献报道*

章 惜,任 安,叶山东,王 炜[△]

(中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院内分泌科,合肥 230001)

[摘要] **目的** 探讨碘 131 治疗格雷夫斯病(Graves 病)合并肝衰竭、心功能不全、心房颤动和血性胸腔积液等多种严重合并症的临床疗效。**方法** 回顾性分析该院内分泌科收治的 1 例 Graves 病合并多种严重合并症患者的临床表现、诊断、治疗及预后情况,并对国内外相关文献进行分析讨论。**结果** 患者入院时 Graves 病同时合并心功能不全、心房颤动、肝衰竭和血性胸腔积液。经过内科综合治疗病情缓解后予以两次碘 131 治疗,治疗后患者病情明显缓解出院。1 个月后随访患者胸闷、气促、食欲缺乏、乏力等症状消失,肝功能恢复正常,甲状腺功能明显好转。**结论** Graves 病合并肝衰竭、心功能不全、心房颤动和血性胸腔积液等合并症,临床较少见,且病死率高;通过成功救治病例报道,可加深对这类疾病诊疗的认识。

[关键词] 甲状腺功能亢进症;格雷夫斯病;肝功能衰竭;胸腔积液;心功能不全;心房颤动**[中图法分类号]** R581.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)09-1405-04

A case of Graves disease accompanied with multiple complications treated by iodine 131 and literature reports*

ZHANG Xi,REN An,YE Shandong,WANG Wei[△]

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of USTC/Anhui Provincial Hospital, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical treatment effect of iodine 131 for treating Graves disease accompanied with multiple complications such as liver failure, cardiac insufficiency, atrial fibrillation and bloody pleural effusion. **Methods** The clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis in a case of Graves's disease accompanied with multiple severe complications were retrospective analyzed, and the relevant domestic and abroad literatures were analyzed and discussed. **Results** The patient was diagnosed as Graves disease accompanied with liver failure, cardiac insufficiency, atrial fibrillation and bloody pleural effusion at admission. After the disease condition was relieved by the internal medicine comprehensive treatment, the twice iodine -131 therapies were given, then the patients was discharged after the condition was significantly relieved. The symptoms of chest distress, shortness of breath, anorexia and fatigue disappeared, the liver function recovered to normal and the thyroid function was significantly improved at follow up after 1 month. **Conclusion** Graves disease complicating liver failure, cardiac insufficiency, atrial fibrillation and bloody pleural effusion is rare in clinic, and has a high mortality rate. The recognition on the similar disease may be deepened by reporting this successfully cured case.

[Key words] hyperthyroidism; Graves disease; liver failure; pleural effusion; cardiac insufficiency; atrial fibrillation

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)是一种常见的甲状腺疾病,格雷夫斯病(Graves 病)是最常见病因。未经有效治疗的 Graves 病可导致消化系统、心血管系统、运动系统等多系统和脏器的严重损害、病死率高。本文报道 1 例重症 Graves 病诊治经过,该患者同时合并肝衰竭、心功能不全、特别是血性多浆膜腔积液,

这类病例的成功救治目前罕见相关报道。本研究旨在对今后此类有多种严重合并症的重症 Graves 病诊疗有所帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者,女,26 岁,因“发现颈部增粗 6 年,双下肢水

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81100558);安徽省公益性技术应用研究联动计划(1704f0804012)。 作者简介:章惜(1992-),在读硕士研究生,主要从事内分泌代谢疾病临床和科研工作。 [△] 通信作者, E-mail: hfww2001@fsyy.ustc.edu.cn。

肿 3 个月”于 2018 年 5 月 31 日入院。6 年前因颈部增粗伴心慌、多汗,在当地医院诊断为甲亢,规律服用甲巯咪唑 2 年后停药。半年前再次出现心慌、多汗、怕热、体质量下降,伴有咳嗽、胸闷,逐渐加重。3 个月前开始出现双下肢水肿,并逐渐出现气促、夜间阵发性呼吸困难,以及皮肤巩膜黄染、尿黄、腹胀、恶心、食欲缺乏、乏力,近期明显加重,且出现皮肤多处散在瘀斑、小便量减少,遂收住本科。

1.2 方法

1.2.1 入院时查体

体温 36.7 °C,脉搏 145 次/分,呼吸 22 次/分,血压 90/62 mm Hg, BMI 14.57 kg/m²,神志清,精神萎靡,半卧位,全身皮肤黏膜及巩膜重度黄染、皮肤多处散在瘀斑,甲状腺眼征(+),颈软,颈静脉怒张,甲状腺 II°肿大、无触痛、可触及震颤、可闻及血管杂音,右肺呼吸音消失,左肺可闻及哮鸣音及湿性啰音,心率 170 次/分,律不齐,第一心音强弱不等,腹软,肝右肋下 4 cm、剑突下约 6 cm、压痛(+),移动性浊音(+),双下肢中-重度凹陷性水肿,肩胛及骨盆肌萎缩,闭目细颤征(+),病理征(-)。

1.2.2 辅助检查

检测肝功能、甲状腺功能、凝血功能相关指标。甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、戊型肝炎病毒(HEV)及人类免疫缺陷病毒(HIV)均阴性,自身免疫性肝病抗体阴性,寄生虫全套阴性。心电图:房颤伴快速心室率、ST-T 改变。肝、胆、胰、脾 B 超:肝静脉增宽(肝淤血可能),肝脏回声增粗不均;胆囊壁增厚水肿,胆囊内胆泥沉积;腹盆腔积液。胸、腹部 CT:右侧胸腔积液伴右肺膨胀不全(图 1A),左肺散在炎症;肝脏弥漫性病变;腹盆部皮下水肿,腹盆腔积液;心影增大。心脏彩超:全心增大,左心室收缩功能减低;二尖瓣反流(轻中度);肺动脉高压(轻中度)伴三尖瓣反流(重度),心包积液(少许)。甲状腺 B 超:甲状腺肿大伴弥漫性病变。实验室检查显示:促甲状腺激素受体抗体(TRAb)18.46 μ/L,抗甲状腺抗体(ATA) > 1 300.00 IU/mL,其他指标见表 1。

1.2.3 诊断和治疗

患者诊断为 Graves 病、甲状腺功能亢进性心脏病、心房颤动、心功能不全、亚急性肝衰竭、肺部感染、多浆膜腔积液、低蛋白血症。入院后予以吸氧、强心、利尿、控制心室率、抗感染、抗凝、维持水电解质平衡等治疗,心慌、气促有所减轻,复查心电图转为窦性心律,但胸闷、咳嗽症状改善不明显,遂予以胸腔穿刺,引流胸腔积液呈暗红色。胸腔积液检查提示胸腔积液外观呈血性浑浊液体、蛋白定量 31 g/L、李凡他定性实验阳性、乳酸脱氢酶(LDH)177 IU/L、腺苷脱氨酶(ADA)5.5 U/L,细菌培养、脱落细胞学检查和

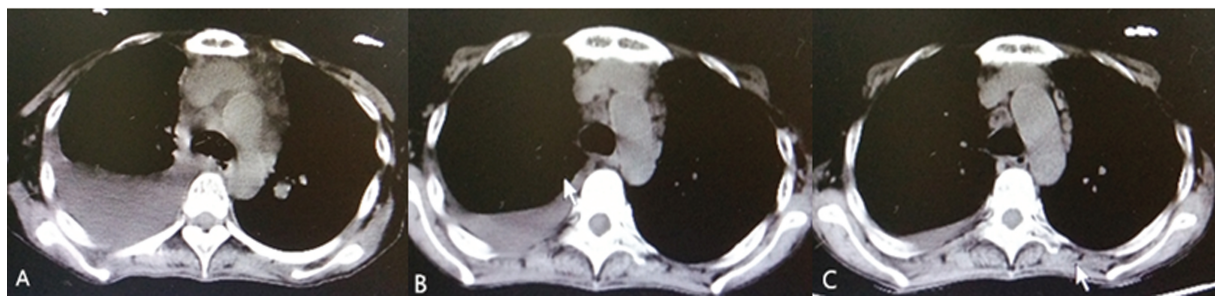
抗酸杆菌检查均阴性。予以胸腔留置导管引流后胸闷症状缓解,尿量增多,下肢水肿减轻。同时,考虑存在肝衰竭,予以保肝、退黄及输注血浆治疗,患者食欲缺乏、恶心、乏力症状均较入院时明显减轻,饮食有所恢复。然后在核医学科行碘 131 治疗。为防止一次性给予碘 131 可能导致甲状腺毒症(GTT)加重,在第 1 次给予 5 mCi 碘 131 后 24 d,第 2 次给予 15 mCi 碘 131 治疗。

2 结果

碘 131 治疗后 20 d 余复查肝功能、凝血功能较治疗前好转,即胆红素下降约 2 倍,清蛋白升高约 1.5 倍,凝血酶原时间及活动度趋于正常,见表 1。胸部 CT 提示右肺扩张、胸腔积液较治疗前明显吸收(图 1B、C)。患者第 2 次碘 131 治疗 2 周后,患者心慌、胸闷、乏力、水肿均消退,饮食、体质量增加,复查血清游离三碘甲腺原氨酸(FT3) 9.72 pmol/L、血清游离甲状腺素(FT4)27.02 pmol/L、血促甲状腺素(TSH)0.05 mIU/L, FT3、FT4 较入院时下降明显。1 个月后本科门诊随访,患者无心慌、胸闷、乏力、食欲缺乏等不适主诉;查体:神志清楚,精神可,全身皮肤、黏膜、巩膜无黄染及出血点,甲状腺眼征(+),颈软,甲状腺 I°肿大、可闻及血管杂音、无压痛,双肺呼吸音清楚,未闻及啰音,心率 83 次/分,律齐,腹软,全腹无压痛及反跳痛,肝、脾肋下未触及,移动性浊音(-),双下肢无水肿,闭目细颤征(+)。复查血常规及肝功能等相关指标,白细胞 $5.05 \times 10^9/L$ 、ALT 27.00 IU/L、AST 23.00 IU/L、总胆红素(TBIL)23.20 μmol/L, FT3 5.90 pmol/L、FT4 19.62 pmol/L、TSH 0.08 mIU/L。

表 1 患者不同时间相关实验室检查结果

检测项目	入院时	第 1 次碘 131 治疗后	第 2 次碘 131 治疗后
肝功能			
ALT(IU/L)	38.70	59.00	54.00
AST(IU/L)	74.40	106.00	87.00
TBIL(μmol/L)	222.61	169.20	97.10
直接胆红素(μmol/L)	193.37	137.00	78.40
间接胆红素(μmol/L)	29.24	32.20	18.70
清蛋白(g/L)	26.90	31.30	36.20
甲状腺功能			
FT3(pmol/L)	12.92	6.85	11.29
FT4(pmol/L)	64.63	36.16	46.09
TSH(mIU/L)	0.01	0	0.01
凝血功能			
凝血酶原时间(s)	19.86	13.30	12.40
凝血酶原活动度(%)	36.00	77.70	112.00
国际标准化比率	2.13	1.14	0.94



A:入院时胸部 CT;B:第 1 次碘 131 治疗后胸部 CT;C:第 2 次碘 131 治疗后胸部 CT。

图 1 患者胸部 CT 图像

3 讨 论

Graves 病可影响 0.5%~1.0% 的人口^[1],其所引起的一系列 GTT 对健康有许多不良影响,包括心血管系统、骨骼、胃肠道、凝血功能等方面的影响,若累及肝脏,可引起肝肿大、肝功能受损、黄疸甚至肝衰竭。未经纠正的甲亢患者有更高的病死率,早期有效地控制 Graves 病患者的甲亢与改善生存率有关。OKOSIEME 等^[2] 研究表明,放射性碘与降低死亡风险有关。血性胸腔积液可由很多疾病引起,却极少见于 Graves 病患者,国内外亦少有相关报道,本研究中患者 Graves 病合并多种合并症(包括血性胸腔积液等),经过碘 131 和内科综合治疗后胸腔积液吸收明显,病情好转。

肝衰竭病因较多,我国主要病因是肝炎病毒感染,其他病因包括药物性、细菌及寄生虫等感染、脂肪肝、自身免疫性肝病、创伤等^[3]。患者有明显乏力、食欲缺乏、皮肤巩膜黄染、尿黄,病程超过 6 个月,入院时 TBIL>10 倍正常值上限,凝血酶原时间延长,凝血酶原活动度小于 40%,国际标准化比率大于 1.5,符合亚急性肝衰竭的诊断^[3]。患者既往有甲亢病史,并停用抗甲状腺药物多年,结合病史及相关检查排除甲、乙、丙、丁、戊型肝炎及药物性肝炎、酒精性肝炎、寄生虫感染、自身免疫性肝病等病因,肝衰竭由 Graves 病所致。Graves 病合并肝衰竭临床文献时有报道,但发病机制不明,可能与下列因素有关:(1)甲状腺激素对肝脏的直接毒性作用。甲状腺激素导致肝脏基础代谢率增高、耗氧量增加^[4],引起肝细胞线粒体氧化应激和凋亡致肝功能损害^[5-6]。高浓度的甲状腺激素通过增加线粒体电子传递而增加自由基数量,刺激线粒体自由基产生。过量的活性氧自由基导致各种分子氧化损伤及脂质过氧化,从而造成肝细胞损伤^[7]。(2)甲亢代谢率升高可能会耗尽肝脏或肌肉组织中的糖原储备。(3)甲亢情况下 β -肾上腺素能自主神经功能亢进,可能抑制糖异生、导致游离脂肪酸增高^[6],从而引起肝细胞变性损伤。

本例 Graves 病患者还合并多浆膜腔积液,且胸腔积液为血性。血性胸腔积液病因中医源性和创伤为最常见,其他病因包括恶性肿瘤、肺结核、肺栓塞、

胰腺炎、胸膜间皮瘤、风湿性疾病等,国外也曾有胸膜子宫内异位症、球状主动脉弓动脉瘤、川崎病引起血性胸腔积液的报道^[8-10]。患者相关检查如 PET/CT、胸腔积液抗酸染色、胸腔积液脱落细胞学检查、胸腔积液普通培养及真菌培养等均阴性,肿瘤、结核、风湿性疾病等病因依据不足,且经过碘 131 治疗后患者胸腔积液明显消退,考虑血性胸腔积液与 Graves 病相关。Graves 病合并血性胸腔积液的病例报道很罕见,其机制不清楚。本研究分析可能系长期甲亢导致心功能不全,体循环、肺循环静脉压力升高引起漏出液增多。同时,长期 GTT 引起负氮平衡导致低蛋白血症,液体漏出至组织间隙。此外,该患者存在肺部感染,炎性渗出增加也是胸腔积液,乃至血性胸腔积液病因之一。该患者胸腔积液李凡他定性实验阳性,通过胸腔积液常规及 LDH、ADA 检测结果,依据 light 标准胸腔积液考虑为漏出液^[11]。胸腔积液李凡他定性实验阳性可能与肺部胸腔炎症感染,胸腔浆膜上皮细胞受炎症刺激分泌黏蛋白量增加有关^[12]。

该患者重症甲亢,合并肝衰竭、心功能不全、多浆膜腔积液等严重合并症,病情危重。对于甲亢合并肝衰竭,国外有报道通过血浆置换可减轻 GTT、促进肝功能恢复^[13],国内也有使用血浆置换后行碘 131 治疗成功治愈甲亢合并肝衰竭的报道^[14];对于合并心功能不全者即甲亢性心脏病,国内同样有多项研究显示碘 131 治疗后房颤恢复正常,心功能明显改善^[15-16],但对于同时合并多种并发症尤其是血性胸腔积液的重症 Graves 病,较少有相关治疗的报道。患者第 1 次碘 131 治疗后复查甲状腺功能较治疗前有所好转,但第 2 次碘 131 治疗后甲状腺功能比第 1 次有所加重(表 1)。其原因考虑可能是第 2 次碘 131 剂量明显大于第 1 次、放射性损伤较第 1 次重,导致甲状腺滤泡细胞破坏较多,造成甲状腺内贮存的激素大量释放到血液中,从而出现暂时性甲状腺激素水平升高^[17]。患者第 2 次碘 131 治疗 2 周后及出院后门诊随访提示甲状腺激素水平逐渐趋于正常范围,也支持上述推测。本研究在内科药物治疗改善病情后选用碘 131 治疗,取得良好的效果,对于该类危重患者治疗有一定借鉴意义。

参考文献

- [1] TAYLOR P N, ALBRECHT D, SCHOLZ A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5):301-316.
- [2] OKOSIEME O E, TAYLOR P N, EVANS C, et al. Primary therapy of Graves' disease and cardiovascular morbidity and mortality; a linked-record cohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(4):278-287.
- [3] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2018, 45(6):379-387.
- [4] SATOH T, ISOZAKI O, SUZUKI A, et al. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition)[J]. *Endocr J*, 2016, 63(12):1025-1064.
- [5] DE CAMPOS MAZO D F, DE VASCONCELOS G B, PEREIRA M A, et al. Clinical spectrum and therapeutic approach to hepatocellular injury in patients with hyperthyroidism [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2013, 6:9-17.
- [6] BERENT A C, DROBATZ K J, ZIEMER L, et al. Liver function in cats with hyperthyroidism before and after ¹³¹I therapy[J]. *J Vet Intern Med*, 2007, 21(6):1217-1223.
- [7] CICATIELLO A G, DI GIROLAMO D. Metabolic Effects of the intracellular regulation of thyroid hormone; old players, new concepts[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2018, 9:474.
- [8] RAWALA M S, KHALIQ M F, IQBAL M A, et al. A Rare case of cyclical hemothorax; thoracic endometriosis syndrome[J]. *Case Rep Pulmonol*, 2018, 2018:9830797.
- [9] SIDDIQUI M A, AKHTAR J, RIZVI S W, et al. Painless left hemorrhagic pleural effusion; an unusual presentation of leaking saccular aortic arch aneurysm[J]. *Tuberk Toraks*, 2012, 60(2):163-166.
- [10] SINGH S, GUPTA A, JINDAL A K, et al. Pulmonary presentation of Kawasaki disease-a diagnostic challenge[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2018, 53(1):103-107.
- [11] HOOPER C, LEE Y C, MASKELL N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults; British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010[J]. *Thorax*, 2010, 65 Suppl 2:S4-17.
- [12] ZHU S, DU L, XU D, et al. Ascitic fluid total protein, a useful marker in non-portal hypertensive ascites [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(2):271-277.
- [13] MIN S H, PHUNG A, OH T J, et al. Therapeutic plasmapheresis enabling radioactive iodine treatment in a patient with thyrotoxicosis [J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(10):1531-1534.
- [14] 张庆, 张伦理, 向天新, 等. 人工肝系统联合¹³¹I治疗甲状腺功能亢进症合并肝衰竭研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(10):778-782.
- [15] 袁权, 王立群, 范忠才. 甲状腺药物与¹³¹I治疗老年甲状腺功能亢进性心脏病的疗效比较[J]. *重庆医学*, 2017, 46(29):4137-4139.
- [16] 张文军, 郑立春, 张晓明. ¹³¹I治疗老年甲状腺功能亢进性心脏病的临床疗效评价[J]. *重庆医学*, 2013, 42(25):2959-2960, 2963.
- [17] ZHANG Q, GUAN Y, XIANG T, et al. Combination of molecular adsorbent recirculating system and radioiodine for the treatment of concurrent hyperthyroidism and severe liver dysfunction : a retrospective cohort study[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(2):141-148.

(收稿日期:2019-08-18 修回日期:2019-12-29)