

论著·临床研究

干扰素治疗慢性乙型肝炎患者发生甲状腺功能异常的相关因素分析

陈郁梅, 黄明寿, 赖绮云
(广州市番禺区中心医院感染科 511400)

摘要:目的 研究慢性乙型肝炎患者使用干扰素(INF)治疗后发生甲状腺功能异常的情况及其相关因素的分析。方法 回顾性分析 213 例应用 INF 治疗慢性乙型肝炎的患者,治疗 48 周,停药后随访 48 周,观察治疗前后甲状腺功能的异常情况及其影响因素,并经 Logistic 回归分析发生甲状腺功能异常的危险因素。结果 213 例接受 INF 治疗的患者中,有 38 例发生甲状腺功能异常,包括甲状腺功能减退有 9 例,其中 6 例桥本甲状腺炎、3 例非自身免疫性甲状腺功能减退,甲状腺功能亢进有 6 例,其中 3 例 Graves 病,3 例破坏性甲状腺炎;亚临床甲状腺功能亢进 5 例;亚临床甲状腺功能减退 18 例。治疗结束后随访 48 周,所有患者的甲状腺功能均恢复正常。多元 Logistic 回归分析显示,女性($OR=3.696$)、同期丙型肝炎病毒(HCV)感染($OR=3.675$)、体内预存抗甲状腺自身抗体($OR=2.008$)是慢性乙型肝炎患者使用 INF 治疗后诱发甲状腺疾病的独立危险因素。结论 对慢性乙型肝炎病毒患者使用 INF 治疗时,尤其是体内预存大量抗甲状腺过氧化物酶抗体,合并丙型肝炎病毒感染的女性,要监测甲状腺功能相关指标,定期复查,预防甲状腺疾病的发生。

关键词:干扰素类;肝炎乙型,慢性;甲状腺疾病;危险因素
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.14.014 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2014)14-1721-03

An related factors analysis of thyroid disease induced by interferon in patients with chronic hepatitis B

Chen Yumei, Huang Mingshou, Lai Qiyun

(Department of Infectious Disease, Central Hospital of Panyu, District Guangzhou, Guangdong 511400, China)

Abstract: Objective To investigate and analyze the related factors about the occurrence of thyroid diseases induced by interferon in treating the chronic hepatitis B. Methods A retrospective analysis and following up of 213 interferon-treated patients with chronic hepatitis B were performed. They were treated for 48 weeks and Logistic regression analysis was performed to evaluate the risk factors of thyroid dysfunction. Patients were followed up for 48 weeks after drug withdrawal. Results In 213 patients received interferon therapy, there were 38 cases suffered thyroid dysfunction, nine of which were hypothyroidism including six cases of Hashimoto's disease and 3 cases of non-autoimmune thyroid dysfunction, six of which were hyperthyroidism including 3 cases of Grave disease and 3 cases of destructive thyroiditis, five of which were subclinical hyperthyroidism and 18 of which were subclinical hypothyroidism. Until 48 weeks of following-up after treatment, all patients with thyroid function was normal. Logistic regression analysis showed that the risk factors of female($OR=3.696$), hepatitis C virus infection over the same period($OR=3.675$) and pre-stored anti-thyroid peroxidase antibody($OR=2.008$) were correlated independently with the suffering of interferon induced thyroid diseases in the chronic hepatitis B patients. Conclusion For patients with chronic hepatitis B virus using interferon therapy, especially the woman who pre-stored anti-thyroid peroxidase antibody in a large number and infected with hepatitis C virus, the clinical therapy should monitor the related index of thyroid function regularly to prevent the happening of thyroid diseases.

Key words: interferons; hepatitis B, chronic; thyroid disease; risk factors

干扰素(interferon, IFN)是治疗慢性乙型肝炎的一种常用药,其具有抗病毒和免疫调节作用^[1],但治疗过程中会引起多种不良反应,12%的患者会由于较严重的并发症而停止 INF 治疗,38%的患者的用药需减量^[2]。甲状腺疾病是应用 INF 治疗时最易出现的内分泌系统疾病,可对患者造成持续性损害^[3]。本研究通过回顾分析本院 38 例慢性乙型肝炎患者使用 INF 治疗后出现甲状腺功能异常的情况,分析其危险因素,为正确处理 INF 治疗慢性乙型肝炎患者过程中出现的不良反应提供指导,为临床医师治疗慢性乙型肝炎病毒提供用药建议,以期减少 INF 诱发的甲状腺疾病的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 3 月至 2012 年 10 月在本院住院和门诊并接受 INF 治疗的 213 例慢性乙型肝炎的患者,患者在使用 INF 治疗前均无甲状腺疾病及相关病史,治疗前 6 个月内无接受其他抗病毒药物与免疫调节剂的治疗,其慢性乙

型肝炎与甲状腺疾病的诊断符合 2005 年《慢性乙型肝炎防治指南》、《中国甲状腺疾病诊治指南》诊断标准^[4-5]。排除标准:(1)自身免疫性肝病、遗传性肝病者。(2)存在除了慢性肝炎和甲状腺疾病外其他重大基础疾病者。

1.2 方法

1.2.1 INF 使用方法 患者使用的 INF 为聚乙二醇 IFN α -2a(派罗欣,上海罗氏公司生产)180/135 μ g,每周 1 次,皮下注射,或普通 IFN α (运德素,北京三元基因公司生产)500 万 U,隔天 1 次,皮下注射,总疗程 48 周。记录患者的一般资料,包括性别、年龄、是否合并丙型肝炎病毒感染及病毒基因分型,所用的 INF 类型及在治疗 12 周时与治疗结束 48 周的病毒载量应答情况。所有患者在应用 INF 治疗前 2 周内检查 1 次血常规和肝功能,甲状腺功能的血清学检查和甲状腺抗体,乙型肝炎病毒 DNA,丙型肝炎病毒 RNA,以后每 12 周检查。观察的时间点为基线、12 周至 48 周(以 12 周为间隔),治疗结束后随

访 48 周。

1.2.2 实验室检测 用罗氏 E601 免疫分析仪及其相应配套的试剂盒,用化学发光免疫分析法测量甲状腺功能的血清学指标,包括超敏促甲状腺激素(sTSH,正常参考值范围 0.35~4.95 mU/L)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb,正常值小于 5.61 mU/L)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb,正常值小于 4.11 mU/L),TPOAb 和 TGAb 均超过正常值时为甲状腺抗体(TAb)阳性。

1.3 诊断标准 sTSH<0.35 mU/L 诊断为甲状腺功能亢进,sTSH>4.95 mU/L 诊断为甲状腺功能减退。再依据 TAb 是否阳性,将甲状腺功能亢进分为 Graves 病(TAb 阳性)和破坏性甲状腺炎(TAb 阴性),将甲状腺功能减退分成桥本甲状腺炎(TAb 阳性)和非自身免疫性甲状腺功能减退(TAb 阴性)。

1.4 评价指标 sTSH、TPOAb、TGAb。病毒学应答:早期病毒学应答,治疗 12 周乙型肝炎病毒下降 2 个对数级以上。治疗结束时应答,治疗结束时 HBV-DNA 定量小于最低检测水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据分析,正态分布的资料对危险因素的研究采用 Logistic 回归分析,计算出危险因素或保护因素,并计算该因素 OR 值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 INF 治疗诱发的甲状腺功能异常类型与预后 治疗后有 38 例发生甲状腺功能异常,其中甲状腺功能减退有 9 例,为桥本甲状腺炎 6 例和非自身免疫性甲状腺功能减退 3 例;甲状腺功能亢进有 6 例,为 Graves 病 3 例和破坏性甲状腺炎 3 例;亚临床甲状腺功能亢进 5 例,亚临床甲状腺功能减退 18 例。治疗 12 周末新发亚临床甲状腺功能亢进 4 例,治疗 24 周末新发 20 例,其中,甲状腺功能亢进 4 例,甲状腺功能减退 5 例,余为亚临床甲状腺功能亢进,甲状腺功能减退。治疗 36 周,新发甲状腺功能异常 14 例,其中,甲状腺功能亢进 2 例,甲状腺功能减退 4 例,余为亚临床甲状腺功能亢进,甲状腺功能减退。其中,3 例 Graves 病患者出现心悸、焦虑等甲状腺功能亢进症状,无甲状腺肿大及突眼等临床表现;6 例桥本甲状腺炎患者有畏寒、心动过缓、乏力等甲状腺功能减退的症状。所有甲状腺功能亢进患者 INF 减量,并予抗甲状腺药物,甲状腺功能减退者加用甲状腺素替代治疗。治疗结束后停药随访 48 周所有患者的甲状腺功能均恢复正常。

2.2 INF 治疗慢性乙型肝炎后两组患者各阶段甲状腺自身抗体阳性率变化 INF 治疗慢性乙型肝炎前,体内预存甲状腺自身抗体[即 TGAb 阳性和(或)TPOAb 阳性]28 例,而发生甲状腺功能异常共 16 例,发生率为 57.1%,而治疗前体内无甲状腺自身抗体 185 例,治疗后发生甲状腺功能障碍 22 例(11.9%),治疗后出现甲状腺自身抗体 44 例(23.8%),其中,治疗前无甲状腺自身抗体,治疗后出现甲状腺自身抗体并发生甲状腺功能障碍 22 例,占治疗后新出现甲状腺抗体人群的 50.0%(22/44),见表 1。

表 1 INF 治疗慢性乙型肝炎后两组患者各阶段甲状腺自身抗体阳性例数比较[n(%)]

组别	n	基线	12 周	24 周	36 周	48 周
正常组	175	13(7.43)	20(11.43)	28(16.00)	35(20.00)	39(22.29)
异常组	38	13(34.21)	24(63.16)	29(76.32)	31(81.58)	33(86.84)

2.3 INF 治疗慢性乙型肝炎患者 48 周后,甲状腺自身抗体在各个组别中的分布比较 在 72 例 INF 治疗慢性乙型肝炎患者 48 周后,甲状腺自身抗体阳性的患者中,TAbs 阳性(即 TGAb 和 TPOAb 同时阳性)最为多见,在甲状腺功能正常组中占 64.7%,在甲状腺功能亢进组和甲状腺功能减退组中分别占 90.9%、88.9%,见表 2。

表 2 INF 治疗慢性乙型肝炎患者 48 周后,甲状腺自身抗体在各个组别中的分布比较(n)

组别	n	TGAb 阳性	TPOAb 阳性	TAbs 阳性
正常组	34	7	5	22
甲状腺功能亢进组	11	1	0	10
甲状腺功能减退组	27	2	1	24

2.4 Logistic 回归分析 以 INF 治疗慢性乙型肝炎后发生甲状腺功能异常为因变量,性别、年龄、是否合并丙型肝炎病毒感染、INF 治疗疗程、基线甲状腺 TAb 抗体水平以及 INF 类型、HBV 基因型与 HCV 基因型为自变量行 Logistic 回归分析,结果显示,女性、同期 HCV 感染、体内预存甲状腺自身抗体是慢性乙型肝炎患者使用 INF 治疗后诱发的甲状腺功能异常的独立危险因素,见表 3。

表 3 各危险因素的分析(df=1)

项目	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
女性	1.307	0.124	111.862	0.0000	3.696	2.901~4.709
合并丙型肝炎	1.302	0.414	9.884	0.0017	3.675	1.633~8.273
病毒感染						
体内预存甲状腺自身抗体	0.697	0.322	4.687	0.0304	2.008	1.068~3.774

3 讨 论

INF 是一组由单核细胞和淋巴细胞产生的多功能活性蛋白,其作用广泛,参与体内抗病毒及免疫调节等过程。其抗病毒作用不是直接杀伤病毒或抑制病毒基因组的复制,而是通过促进淋巴细胞产生抗病毒蛋白或通过免疫调节网络增强免疫细胞的活性。早在 1985 年,Fentiman 等在使用 IFN 治疗乳腺癌患者时发生甲状腺疾病的概率比正常人发生甲状腺疾病的概率大大增加。临床上,慢性乙型肝炎病毒常使用 INF 治疗,一项汇总 652 例使用 INF 治疗慢性乙型肝炎的研究结果显示,使用 INF 4~6 个月后,HBsAg 的转阴率为 8.2%,HBsAg 的转阴率为 33.3%,乙型肝炎病毒 DNA 的转阴率为 37.4%,由于 INF 的治疗只需每周注射一次,治疗后易获得持续性效应,也不产生耐药性,但其并发症多且较严重,制约了其在临床上的应用^[6]。本研究通过分析其并发症之一,即甲状腺功能异常的发生情况及其相关因素,以期找到其危险因素,为正确处理 INF 治疗慢性乙型肝炎患者过程中出现的不良反应提供指导,为临床医师治疗慢性乙型肝炎病毒提供用药建议,减少 INF 诱发的甲状腺疾病的发生。

INF 诱导产生的甲状腺疾病根据体内免疫系统的状态分为自身免疫性甲状腺炎(包括 Graves 病和桥本甲状腺炎)和非自身免疫性甲状腺炎(包括破坏性甲状腺炎和非自身免疫性甲状腺功能减退)^[7]。本研究也观察到,TAbs 基线为阴性,而在治疗后 TAb 为阳性的 44 例患者中,发生甲状腺功能障碍的有 22 例,发生概率为 50.0%,明显高于在治疗前后体内均无抗体的发生概率 0(0/141),但又低于 TAb 基线为阳性发生的

57.1%(16/28),但二者差异无统计学意义($\chi^2=0.350,P=0.554$),证实了甲状腺功能异常的发生与体内 TAb 的水平有关,INF 诱发机体发生甲状腺功能异常与机体的自身免疫状态有关。

本研究表明:女性、同期丙型肝炎病毒感染、体内预存甲状腺自身抗体是慢性乙型肝炎患者使用 INF 治疗后诱发的甲状腺功能异常的独立危险因素。在 INF 诱导的甲状腺功能异常中,女性的比例远远高于男性,本研究中,女性发生甲状腺功能异常的概率为 28.3%(26/92),远远高于男性的 9.99%(12/121)。本研究的结论也与已报道的资料相符^[8-9],作者推测这可能与女性体内雌激素水平有关。同期丙型肝炎病毒感染的乙型肝炎患者(23.12%,18/78)相对于单纯乙型肝炎病毒感染的患者(16.03%,20/125)更容易发生甲状腺功能异常,表明丙型肝炎病毒对 INF 致甲状腺功能异常有协同作用,丙型肝炎病毒可使 INF 在甲状腺聚集,并有可能参与了甲状腺的自身免疫过程^[10]。长疗程的 INF 治疗也与甲状腺功能异常呈正相关。提示 INF 作为重要的免疫调节物质,其在体内的持续高水平存在可能干扰了甲状腺滤泡细胞的生活环境,致免疫紊乱的发生^[11-12]。体内预存甲状腺自身抗体是发生甲状腺功能异常的危险因素之一。本研究显示,体内预存甲状腺自身抗体发生甲状腺功能异常的概率(57.1%,16/28)远远高于治疗前无甲状腺自身抗体(11.9%,22/185)。

至于 IFN 的使用类型、乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒的基因型对甲状腺功能异常发生的影响,目前各个研究的结论并不一致^[13-14],在本研究中,没有观察到上述因素与甲状腺功能异常发生有关的证据^[15]。因此,作者在总结危险因素的前提下提出在临床上对慢性乙型肝炎患者使用 INF 治疗时,尤其是体内预存大量抗甲状腺过氧化物酶抗体,同时感染了丙型肝炎病毒的女性,要酌量减少药量。在临床监测中,要密切注意甲状腺功能相关指标,如果发生了甲状腺功能异常要及时停药,预后要定期复查,预防甲状腺功能异常再次发生。

参考文献:

[1] 桂红莲,吴彦文,周惠娟,等.干扰素治疗慢性病毒性肝炎发生甲状腺功能异常的临床特征和危险因素[J].中华传染病杂志,2013,31(2):87-92.

[2] 赵卫峰,陈良云.儿童慢性乙型肝炎特征及抗病毒治疗[J].世界华人消化杂志,2011,19(15):1624-1628.

[3] Mammen JS, Ghazarian SR, Pulkstenis E, et al. Phenotypes of interferon- α -induced thyroid dysfunction among

patients treated for hepatitis C are associated with pre-treatment serum TSH and female sex[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(9):3270-3276.

[4] 中华医学会内分泌学会分会.中国甲状腺疾病诊治指南[J].中华内科杂志,2007,46(9):967-971.

[5] 中华医学会内分泌学会分会.中国甲状腺疾病诊治指南[J].中华内科杂志,2007,46(8):876-882.

[6] Shao C, Huo N, Zhao L, et al. The presence of thyroid peroxidase antibody of IgG2 subclass is a risk factor for thyroid dysfunction in chronic hepatitis C patients[J]. Eur J Endocrinol, 2013, 168(5):717-722.

[7] 金生.慢性乙型肝炎抗病毒治疗——2012 年欧洲肝病研究学会指南简介[J].中国实用内科杂志,2013,33(3):193-199.

[8] Niewold TB. Interferon alpha as a primary pathogenic factor in human lupus[J]. J Interferon Cytokine Res, 2011, 31(12):887-892.

[9] Hasham A, Zhang W, Lotay V, et al. Genetic analysis of interferon induced thyroiditis (IT): evidence for a key role for MHC and apoptosis related genes and pathways[J]. J Autoimmun, 2013, 44(9):61-70.

[10] 钱静,刘勇钢.甲状腺与肝脏疾病关系的研究进展[J].世界华人消化杂志,2009,17(12):1167-1170.

[11] Vezali E, Elefsiniotis I, Mihas C, et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C: virus- or therapy-related? [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(6):1024-1029.

[12] 赵余,周智,任红.干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效再评价[J].重庆医学,2011,40(12):1147-1149.

[13] 马晓宇,石小枫,郭树华,等.聚乙二醇化干扰素 α -2a 对拉米夫定治疗失败的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的疗效[J].重庆医学,2013,42(15):1717-1718,1721.

[14] Liu CH, Liang CC, Liu CJ, et al. Pegylated interferon alfa-2a monotherapy for hemodialysis patients with acute hepatitis C[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(5):541-549.

[15] Carta MG, Angst J, Moro MF, et al. Association of chronic hepatitis C with recurrent brief depression[J]. J Affect Disord, 2012, 141(2/3):361-366.

(收稿日期:2013-11-10 修回日期:2014-02-20)

(上接第 1720 页)

性脑血管痉挛的相关因素研究[D].河北:河北医科大学,2009.

[11] 冯金福,段传志,李西铎,等.蛛网膜下腔出血患者迟发性脑血管痉挛相关因素的临床分析[J].中华神经医学杂志,2009,8(5):509-512.

[12] 闫永.动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的影响因素研究[J].中国医药导刊,2011,13(8):1397-1398.

[13] 刘大海.颅内动脉瘤破裂后症状性脑血管危险因素研究[D].新疆:新疆医科大学,2011.

[14] Torbey MT, Hauser TK, Bhardwaj A, et al. Effect of age on cerebral blood flow velocity and incidence of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Stroke, 2001, 32(9):2005-2011.

[15] Yanaka K, Kamezaki T, Fujita K, et al. Prevention of delayed cerebral vasospasm after aneurysm 1 subarachnoid hemorrhage[J]. Drugs Today (Barc), 2001, 37(8):573-578.

(收稿日期:2013-11-07 修回日期:2014-01-25)