

左甲状腺素钠致11例肝损伤的文献分析

李玉柳, 吕 萌, 张 淼*

郑州大学附属儿童医院、河南省儿童医院、郑州儿童医院, 河南 郑州 450018

摘要: 目的 分析左甲状腺素钠引起患者肝损伤不良反应(ADR)的特点, 为临床合理用药提供参考。方法 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中文学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库(WanFang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)等关于左甲状腺素致患者肝损伤的报道, 从患者的基本状况、原发疾病、服用剂量、肝损出现时间、肝损类型和伴随症状、对策和预后等方面进行分析。结果 共收集到文献11篇, 其中国内报道2篇、国外报道9篇; 共涉及患者11例, 其中男性2例、女性9例, 50~70岁患者占比较高(占54.55%); 除1例因先天垂体发育不全外, 其余原发疾病为不同原因引起的甲状腺功能减退; 起始剂量多为25、50 $\mu\text{g}/\text{d}$ (占72.73%), 近半数患者(占45.46%)用药过程中增加剂量; 多数患者(占54.55%)肝损伤发生在用药7~60 d; 肝损伤类型中肝细胞损伤型、混合型、胆汁淤积型分别占36.37%、27.28%、18.19%, 患者多伴有发热、疲劳、厌食等症状; 多数患者(占90.91%)在肝损伤发生后更换药品, 换药后肝功能恢复正常。结论 使用左甲状腺素钠时应加强用药监测, 减少肝损伤ADR的发生。

关键词: 左甲状腺素钠; 肝损伤; 药物不良反应; 合理用药; 文献分析

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)07-1508-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.07.023

Analysis of 11 cases of levothyroxine sodium-induced liver injury in literature

LI Yuliu, LÜ Meng, ZHANG Miao

Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, China

Abstract: Objectives To analyze the characteristics of liver injury adverse reactions (ADRs) caused by levothyroxine in patients, and to provide reference for rational clinical use. **Methods** Cases of liver injury caused by levothyroxine in patients were retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, CBM, WanFang Data, VIP and analyzed from the aspects of patients' basic condition, primary disease, dosage, time of liver injury, type and associated symptoms, countermeasures and prognosis. **Results** A total of 11 qualified documents were analyzed, including two domestic cases and nine foreign cases. A total of 11 patients were involved, including two males and nine females. The proportion of patients aged 50 — 70 years was relatively high (54.55%). Except for 1 case of congenital pituitary dysplasia, the primary diseases of other cases were hypothyroidism caused by different causes. Most of the initial dose was 25 or 50 $\mu\text{g}/\text{d}$ (72.73%), and the dose of nearly half of the patients (45.46%) was increased. Most of the patients (54.55%) suffered liver damage within 7 to 60 days of administration. Among the liver lesion types, the liver cell injury type, the mixed type and the cholestasis type accounted for 36.37%, 27.28% and 18.19% respectively. Drugs of most of the patients (90.91%) were changed after liver damage, and the liver function returned to normal after dressing change. **Conclusion** When levothyroxine are used by patients, medication monitoring should be strengthened to reduce the occurrence of adverse reactions caused by liver damage.

Key words: levothyroxine sodium; liver injury; drug adverse reactions; rational clinical use; literature analysis

左甲状腺素钠(levothyroxine, L-T₄)是人工合成的甲状腺激素,可提高体内的游离甲状腺素水平、改善机体水盐代谢、降低促甲状腺激素(TSH),具有血药浓度稳定、无抗原性、使用方便等优点,是

收稿日期: 2021-04-10

基金项目: 中国药学会全国医药经济信息网科技传播创新工程[CMEI2021KPYJ(JZX)00104], 河南省医学科技攻关计划项目(2018020663)

第一作者: 李玉柳(1987—),女,医学硕士,主治医师,研究方向为儿童疾病的诊断与治疗。E-mail: 569016676@qq.com

*通信作者: 张 淼,男,药学硕士,主管药师,研究方向为临床药学。E-mail: zhangmiao0988@126.com

治疗甲状腺功能减退的有效药物。文献报道左甲状腺素引起的不良反应主要集中在腹泻、呕吐、心律失常、烦躁等方面,多数不良反应较轻,故容易为广大患者接受^[1-2]。

药物性肝损伤(DILI)是引起肝病的一个重要因素,常见引起DILI的药物有中草药、抗微生物药、抗肿瘤药、抗代谢药等^[3]。左甲状腺素引起DILI的报道较少,故容易被医务人员忽视。出现DILI的患者如不及时治疗,会造成肝损伤进一步加重,甚至死亡^[4]。本文查阅中外文献,对左甲状腺素引起患者肝损伤的案例进行统计和分析,探讨L-T4引起肝损伤的特点和原因,为临床合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 文献纳入和排除标准

1.1.1 文献纳入标准 ①左甲状腺素钠不良反应的个案报道;②国内外公开发表的中文、英文文献;③文献信息完整,可以提取有效数据;④满足DILI诊断条件,涉及丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)等指标。

1.1.2 文献排除标准 ①综述、动物实验类文章;②数据报道不清楚,无有效数据提取的;③重复报道的病例。

1.2 DILI的判定与分型

DILI的判定与临床分型参照中华医学会《药物性肝损伤诊治指南》^[4],按受损靶细胞类型进行分型,以ALT、ALP为考察指标,根据正常值上限(ULN)、 $R = (ALT_{\text{实测值}}/ALT_{\text{ULN}})/(ALP_{\text{实测值}}/ALP_{\text{ULN}})$ 进行判定,共分为3种类型:肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型。

①肝细胞损伤型: $ALT \geq 3 \times ALT_{\text{ULN}}$, 且 $R \geq 5$; ②胆汁淤积型: $ALP \geq 2 \times ALP_{\text{ULN}}$, 且 $R \leq 2$; ③混合型: $ALT \geq 3 \times ALT_{\text{ULN}}$, $ALP \geq 2 \times ALP_{\text{ULN}}$, 且 $2 < R < 5$ 。

1.3 文献检索

检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中文学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库(WanFang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)等数据库;中文检索词为:左甲状腺素、肝损伤、肝损害、肝功能紊乱,英文检索词为:levothyroxine、liver injury、hepatic injury;检索时限从建库到2021年3月31日。

1.4 研究方法

采用回顾分析法,将11例患者的基本状况、原发疾病、服用剂量、肝损伤出现时间、肝损伤类型和

伴随症状、对策和预后等情况相关信息输入Excel 2007软件进行分类统计。

2 结果

2.1 患者基本状况分布

筛选得符合条件的案例11例,其中国内2例、国外9例(其中日本7例、伊拉克1例、美国1例)^[5-15]。11例病例报道中,男性2例(占18.18%)、女性9例(占81.82%);年龄最小患者仅为3个月、最大的65岁,其中50~70岁患者比例较高(占54.55%)。见表1。

2.2 患者原发疾病

11例DILI报告中,有4例原发疾病为桥本甲状腺炎引起的甲状腺功能减退,3例甲状腺切除术后引起的甲状腺功能减退,2例甲状腺功能减退,1例亚临床甲状腺功能减退,1例垂体发育不良。见表1。

2.3 服用剂量

11例DILI报告中,起始剂量为25 μg/d有4例,50 μg/d有4例,75 μg/d和100 μg/d各为1例,剂量不详1例;其中5例患者剂量在用药中发生调整,25 μg/d增至50 μg/d有3例,50 μg/d增至150 μg/d有2例。见表1。

2.4 肝损伤出现时间

11例DILI报告中,多数患者(6例,占54.55%)发生在用药后7~60 d,最早出现肝损伤患者在用药后4 d,最晚出现在用药后超过300 d。见表1。

2.5 肝损伤类型和伴随症状

11例DILI报告中,肝细胞损伤型有4例、混合型有3例、胆汁淤积型2例、无法判断有2例;在伴随症状方面,7例患者分别伴随发热、疲劳、乏力、厌食、腹痛腹泻、皮疹、黄疸等症状,其中4例伴随发热、4例伴随疲劳(乏力)、3例伴随厌食,其余3例患者无明显症状。见表1。

2.6 对策和预后

11例报道中,仅有1例未停止使用原药品,剩余患者中有6例改用三碘甲状腺原氨酸(T3),3例改用其他品种或剂型的L-T4,1例改用甲状腺粉末。改变用药方案后,除未停药的1例患者死亡外,剩余10例肝功能恢复正常。见表1。

3 讨论

3.1 患者年龄和性别

甲状腺功能减退简称甲减,是由于各种原因引起甲状腺激素不足或者作用减弱的全身性疾病,好发于女性,且发病率随着年龄的增长而增加^[16]。本

表1 左甲状腺素钠致患者肝损伤的文献资料
Table 1 Literature data of liver injury caused by levothyroxine sodium

报告者	性别	年龄/岁	原发疾病	日剂量/ μg	出现时间/d	肝功能指标/(IU·L ⁻¹)	伴随症状	对策	预后
Inui A ^[5]	女	63	桥本甲状腺炎	50	12	AST 83, ALT 29, ALP 63	发热、皮疹	停用L-T4, 用T3	未再出现肝损伤
Shibata H ^[6]	女	63	桥本甲状腺炎	25	4	AST 416, ALT 610, ALP 717	发热、厌食、疲劳	停用L-T4, 小剂量使用T3	未再出现肝损伤
Ohmori M ^[7]	女	13	桥本甲状腺炎	起始50, 增至150	27	AST 232, ALT 365, ALP 629	轻度发热、全身乏力	停用L-T4, 换用T3(起始5 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$, 终至50 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)	痊愈, 肝功能恢复正常
Kawakami T ^[8]	男	63	甲状腺功能减退	起始25, 增至50	48	AST 670, ALT 884, ALP 458	黄疸	停用L-T4和T3, 4月后重新用T3	肝损伤无复发
Weise A M ^[9]	女	57	甲状腺功能减退	起始50, 增至150	34	AST 7 249, ALT 3 148, ALP 167	腹泻、恶心、厌食、全身乏力	未停L-T4, 强化支持治疗	肝衰竭死亡
Toki M ^[10]	女	65	甲状腺切除	75	>300	AST 145, ALT 199, ALP 277	无明显症状	停用L-T4, 改用甲状腺粉末	未再出现肝损伤
Kang S ^[11]	女	54	亚临床性甲减	起始25, 增至50	150	AST 269, ALT 233, ALP 395	无明显症状	停用L-T4片, 小剂量用L-T4粉末	未再出现肝损伤
Hlaihel A F ^[12]	女	34	甲状腺切除	50	10	AST 549, ALT 372, ALP 338	发热、腹痛	停用L-T4, 35 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 起用T3	未再出现肝损伤
Koyama S ^[13]	男	3月	垂体发育不全	不详	30	AST 1547, ALT 668, ALP 无	不详	停用L-T4, 换用T3	未再出现肝损伤
Wu B ^[14]	女	31	甲状腺切除	100	26	AST 145, ALT 325, ALP 60.6	无明显症状	停用原药, 换用其他品牌L-T4	未再出现肝损伤
Yu H C ^[15]	女	49	桥本甲状腺炎	起始25, 增至50	39	AST 1 252, ALT 1 507, ALP 85	疲劳、厌食	停用原药, 换用其他品牌L-T4	未再出现肝损伤

文报道的11例药物不良反应(ADR)女性占9例,与文献报道相符,可能原因是一方面甲状腺功能减退在高龄女性中的发病率较高,人口基数大;另一方面有文献报道多数药物在肝内代谢,女性比男性的肝微粒体酶活性低,容易造成药物的蓄积^[17]。本文报道的ADRs, 50~70岁患者占比较高,可能原因是中老年人肝肾功能减退、药酶活性低、代谢药物缓慢,故容易诱发肝损伤^[18]。

3.2 患者适应症和用药剂量

左甲状腺素的适应症包括甲状腺功能减退的替代治疗;甲状腺肿切除术后,预防甲状腺肿复发;甲状腺癌术后的抑制治疗等。本研究报道的ADR案例,均为不同原因引起的甲状腺素缺乏,故未超适应症用药。

左甲状腺素剂量取决于患者的病情、年龄、体质量,故需要个性化用药。《成人甲状腺功能减退症诊治指南》建议,成年患者的L-T4替代剂量为50~200 $\mu\text{g}/\text{d}$,平均125 $\mu\text{g}/\text{d}$ ^[16]。L-T4说明书指出,治疗

成人甲状腺功能减退,初始剂量25~50 $\mu\text{g}/\text{d}$,每2~4周增加25~50 μg ,直至维持剂量。本研究报道的9例成人肝损伤案例,最小起始剂量为25 μg ,最大剂量为150 μg ,均未超说明书用药。儿童用药方面,起始剂量为12.5~50 $\mu\text{g}/\text{d}$ [或5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$],维持剂量100~150 $\mu\text{g}/\text{d}$,除1例3月的患儿剂量不详外,另外1例未超剂量用药。因此,患者出现肝损伤是否与患者的用药剂量相关,还需要进一步分析。

3.3 肝损伤出现的时间和类型

文献报道多数药物引起的肝损伤属于免疫特异质性DILI,常发生在用药后1~6周,临床表现为发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多等^[19]。本研究报道的11例DILI,多数患者符合该类型。该类型肝损伤个体差异显著,再次用药可快速导致肝损伤。因此建议患者在用药期间尤其在用药早期,注意复查肝功能,出现肝损伤且无法用疾病因素解释时,应考虑左甲状腺素等药物因素。

11例DILI患者中,3种类型肝损伤各占一定比

例,其中以肝细胞损伤型占比最高,伴发症状多为发热、疲劳、厌食等症状。对于细胞损伤型可采用水飞蓟素、双环醇和甘草酸治疗,对于胆汁淤积型可采用熊去氧胆酸或腺苷蛋氨酸治疗^[19]。建议肝损伤出现后,尽早停用可疑药物,充分权衡停药和继续使用导致的肝损伤风险,并根据肝损伤类型及时采用保肝药进行治疗,以防病情进一步加重^[20]。

3.4 肝损伤可能出现的原因

11例患者用药前,肝功能均正常范围,用药后肝酶先后出现升高,且排除疾病因素,故与药物的使用相关性较大。DILI出现和发展程度与药物、环境因素、个体自身情况均相关,当用药剂量超过50 mg/d、主要经肝代谢、强亲脂性、胆盐出口泵(BSEP)和线粒体双抑制的药物,容易产生药物性肝损伤^[21]。左甲状腺素主要经肝脏代谢,且脂溶性强,半衰期约为7 d,对于甲减患者,半衰期可延至9~10 d^[22],故患者使用时存在肝损伤风险。左甲状腺素引起的肝损伤机制尚无定论,其可能机制为左甲状腺素作为半抗原,进入体内与载体蛋白结合后,其复合物被淋巴细胞识别,引起肝损伤^[8]。也有文献报道,组织中甲状腺激素的浓度受脱碘酶(DIO)和甲状腺激素转运蛋白的调节,DIO酶将T4转化为具有生物活性的T3。对于rs225014 TT和rs225015 GG基因型的患者,低剂量应用左甲状腺素时才能有效,增加剂量容易引发肝毒性^[23]。本研究报道案例中,部分患者可能具有该基因型,用药增加剂量后,发生药物蓄积。故使用左甲状腺素前,需要向医师告知药物过敏史和合用药物状况,并从小剂量开始缓慢增加剂量。

3.5 对策和预后

文献报道多数药物性肝损伤可在1~2月内恢复,少数肝损伤严重患者发展为肝衰竭^[19]。本研究报道案例中,10例改用其他品种后发生好转,1例引起肝衰竭死亡。对于因未停药死亡的患者,分析可能原因并非单纯由左甲状腺素引起,患者本身有肿瘤疾病,左甲状腺素和抗肿瘤药合用后,出现肝脏衰竭。因此建议对于有基础疾病的患者,使用左甲状腺素前需评估,尽量避免与易引起肝损伤的药物合用。

综上所述,左甲状腺素引起患者肝损伤的概率虽小,但是造成的损害不容忽视。有基础疾病的中老年患者,建议从小剂量启用,缓慢增加剂量,并定期监测肝功能状况。对于有DILI病史的高危人群,建议患者检测药物代谢基因。对于已出现肝损伤

的患者,需及时查找原因,并根据肝损类型对症治疗,以防病情出现进一步加重。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 朱明东. 小剂量左甲状腺素治疗良性甲状腺结节的临床分析[J]. 中国实用医药, 2019, 14(5): 137-139.
Zhu M D. Clinical analysis of small dose levothyroxine in the treatment of benign thyroid nodules [J]. China Pract Med, 2019, 14(5): 137-139.
- [2] 季阳阳. 甲状腺片与左甲状腺素联合治疗甲状腺功能减退的效果[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(20): 84-85.
Ji Y Y. Efficacy of thyroid tablets combined with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2019, 13(20): 84-85.
- [3] 陈国凤, 纪冬. 重视药物性肝损伤的临床研究[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(9): 1-4.
Chen G F, Ji D. Attach importance to the clinical research of drug-induced liver injury [J]. J Med Res, 2019, 48(9): 1-4.
- [4] 中华医学会肝病学会. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820.
The Study of Drug Induced Liver Disease of Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment guideline on drug-induced liver injury [J]. Chin J Hepatol, 2015, 23(11): 810-820.
- [5] Inui A, Ishikawa K, Mizuno N, et al. Case of Hashimoto's disease with thyroxine induced allergic hepatitis [J]. Nihon Naika Gakkai Zasshi, 1983, 72(10): 1407-1413.
- [6] Shibata H, Hayakawa H, Hirukawa M, et al. Hypersensitivity caused by synthetic thyroid hormones in a hypothyroid patient with Hashimoto's thyroiditis [J]. Arch Intern Med, 1986, 146(8): 1624-1625.
- [7] Ohmori M, Harada K, Tsuruoka S, et al. Levothyroxine-induced liver dysfunction in a primary hypothyroid patient [J]. Endocr J, 1999, 46(4): 579-583.
- [8] Kawakami T, Tanaka A, Negoro S, et al. Liver injury induced by levothyroxine in a patient with primary hypothyroidism [J]. Intern Med, 2007, 46(14): 1105-1108.
- [9] Weise A M, Liu C Y, Shields A F. Fatal liver failure in a patient on acetaminophen treated with sunitinib malate and levothyroxine [J]. Annals Pharmacother, 2009, 43(4): 761-766.
- [10] Toki M, Itagaki E, Kurata I, et al. A rare case of drug induced liver damage by suspected additive of Thyradin [J]. Nihon Naika Gakkai Zasshi, 2013, 102(1): 143-146.
- [11] Kang S, Amino N, Kudo T, et al. Occurrence of thyroxine tablet (Thyradin S®)-induced liver dysfunction in a

- patient with subclinical hypothyroidism [J]. *Endocr J*, 2015, 62(8): 719-724.
- [12] Hlailhel A F, Al-Khairalla M Z H. Levothyroxine-induced liver injury followed by complete recovery upon cessation of the drug: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2019, 13(1): 311.
- [13] Koyama S, Naganuma J, Tsuboi Y, et al. Anophthalmia, micrognathia, combined pituitary hormone deficiency, severe growth retardation and liver dysfunction induced levothyroxine sodium powder in a boy with microdeletion of 14q22q23 [J]. *Hormone Res Paediatr*, 2019, 91(Suppl 1): 449-449.
- [14] Wu B, Xie C. Liver injury induced by levothyroxine tablets in a patient with hypothyroidism [J]. *Chin Med J*, 2019, 132(16): 2015-2016.
- [15] Yu H C, Zhang W, Shen C W, et al. Liver dysfunction induced by Levothyroxine Sodium Tablets (Euthyrox®) in a hypothyroid patient with Hashimoto's thyroiditis: case report and literature review [J]. *Endocr J*, 2019, 66(9): 769-775.
- [16] 中华医学会内分泌分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(2): 167-180. Chinese society of endocrinology. Guidelines for diagnosis and treatment of hypothyroidism in adults [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2017, 33(2): 167-180.
- [17] 程 军, 曹 迪. 30例利伐沙班致肝损伤文献分析 [J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(2): 250-251.
- Cheng J, Cao D. Analysis of 30 cases of rivaroxaban-induced liver injury in literature [J]. *Chin J New Drugs*, 2019, 28(2): 250-251.
- [18] 刘 峰, 刘锐锋, 李雪芹, 等. 医院集中监测药物性肝损害及其危险因素相关性研究 [J]. *中国药房*, 2015, 14(26): 1950-1952.
- Liu F, Liu R F, Li X Q, et al. Study on the correlation between drug-induced liver injury with hospital centralized monitoring and and risk factors [J]. *China Pharmacy*, 2015, 14(26): 1950-1952.
- [19] Chalasani N P, Hayashi P H, Bonkovsky H L, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950-966.
- [20] Navarro V J, Senior J R. Drug-related hepatotoxicity [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(7): 731-739.
- [21] García-Cortés M, Ortega-Alonso A, Lucena M I, et al. Drug-induced liver injury: a safety review [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(8): 795-804.
- [22] Merck KGaA pharmaceutical company. Directions for levothyroxine sodium tablets (Euthyrox) [S]. 2017-05-26.
- [23] Arici M, Oztas E, Yanar F, et al. Association between genetic polymorphism and levothyroxine bioavailability in hypothyroid patients [J]. *Endocr J*, 2018, 65(3): 317-323.

[责任编辑 李红珠]