

慢性丙型肝炎患者干扰素- α 治疗后诱发甲状腺功能异常观察

王 晗¹, 谢 娜², 徐 军¹, 赵 静¹, 陈 霖¹, 卞成蓉¹, 刘爱霞¹, 戴 亮¹, 张 岚¹, 毛远丽¹, 李伯安¹

解放军第 302 医院, 北京 100039 ¹ 临床检验医学中心全军感染病临床实验诊断中心; ² 感染门诊

摘要: **目的** 探讨丙型肝炎患者行以干扰素- α (interferon- α , IFN- α) 为基础的抗病毒治疗后诱发甲状腺功能异常 (thyroid dysfunction, TD) 的临床特点及影响因素。 **方法** 以 2013 年 10 月-2014 年 4 月我院收治的 432 例经以干扰素- α 为基础抗病毒治疗的慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 患者为研究对象, 男性 259 例 (60.0%), 女性 173 例 (40.0%), 平均年龄 (43.5 $\pm$ 32.7) 岁。分别采用化学发光法、酶法、荧光定量 PCR 技术等检测患者抗病毒治疗前和治疗后 3 个月、6 个月、9 个月、12 个月甲状腺功能、抗甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、抗甲状腺球蛋白抗体 (TGAb)、肝功能、HCV RNA 和 HCV RNA 分型等指标。 **结果** 经以干扰素- α 为基础抗病毒治疗后, 67 例 (15.5%) 发展为 TD, 其中甲状腺功能减退症占 58.2%。男女发病比例 1 : 3.8。32 例 (47.8%) 为治疗后 3 个月内发生, 58 例 (86.6%) 在 6 个月内出现。停止抗病毒治疗后, 63 例 (94.0%) 12 个月内自发或经药物治疗后甲状腺功能恢复正常, 仅 4 例 (6.0%) 发展为持续性 TD。多元逐步回归分析表明, 性别和治疗前甲状腺自身抗体 TPOAb、TGAb 是 TD 发生的独立风险因素。 **结论** CHC 患者行以干扰素- α 为基础抗病毒治疗后, 15.5% 患者发展为 TD, 以女性为主。女性和治疗前 TPOAb 及 TGAb 阳性是发展为 TD 的危险因素。

关键词: 甲状腺功能异常; 慢性丙型肝炎; 干扰素- α ; 甲状腺过氧化物酶抗体

中图分类号: R 453 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2015)11-1089-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.11.008

网络出版时间: 2015-08-03 11:15 **网络出版地址:** http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20150803.1115.004.html

Clinical characteristics of thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving IFN- α based treatment

WANG Han¹, XIE Na², XU Jun¹, ZHAO Jing¹, CHEN Lin¹, BIAN Chenrong¹, LIU Aixia¹, DAI Liang¹, ZHANG Lan¹, MAO Yuanli¹, LI Boan¹

¹Army Center for Clinical Laboratory of Infectious Disease, Center for Clinical Laboratory; ²Infection Clinic 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China

Corresponding author: MAO Yuanli. Email: maoyuanlee@163.com; LI Boan. Email: Lba@263.net

Abstract: **Objective** To investigate clinical characteristics and predictive factors of thyroid dysfunction (TD) in patients with chronic hepatitis C (CHC) receiving IFN- α based treatment. **Methods** Four hundred and thirty-two consecutive CHC patients with normal baseline thyroid functions who received IFN- α based therapy in our hospital from October 2013 to April 2014 were enrolled in this study. There were 259 males (60.0%) and 173 females (40.0%) with an average age of (43.5 $\pm$ 32.7) years. Thyroid and liver function, TPOAb, TGAb, HCV RNA and HCV RNA types before and 3, 6, 9, 12 months after treatment were detected by Chemiluminescence, enzymatic and fluorescent quantitative PCR technology, respectively. **Results** At the end of IFN- α based therapy, 67 patients (15.5%) in this study had developed with TD while the hypothyroidism patients took the most. The percentage of hypothyroidism accounted for 58.2%. The incidence of this disease in female was higher than male with male to female ratio of 3.8 : 1. The cumulative incidence at three, six months after initiation of IFN- α based HCV treatment was 47.8% (32 patients) and 86.6% (58 patients), respectively. The thyroid function of 63 patients (74.6%) spontaneously returned to normal in the follow-up period of 12 months and only 4 patients (6%) had persistent overt TD symptoms. Multivariate stepwise analysis suggested that gender and pretreatment TPOAb, TGAb were the independent factors related to the incidence of TD. **Conclusion** The incidence of TD in patients with CHC during IFN- α based therapy is 15.5%, taking female as the main. Female gender, pretreatment TPOAb and TGAb positivity are risk factors for the development of TD during IFN- α based therapy.

Keywords: thyroid dysfunction; chronic hepatitis C; interferon-alpha; pretreatment thyroid peroxidase antibody

WHO 报道全球 1.7 亿 ~ 2.0 亿人感染丙型肝炎

收稿日期: 2015-06-04

基金项目: 北京市自然科学基金青年项目 (7154239)

Supported by the Beijing Natural Science Foundation of China (7154239)

作者简介: 王晗, 男, 博士, 主治医师。研究方向: 临床检验诊断。

Email: wanghan129@sina.com

通信作者: 毛远丽, 女, 硕士, 主任技师。Email: maoyuanlee@163.com

; 李伯安, 男, 副研究员。Email: Lba@263.net

炎病毒 (hepatitis C virus, HCV), 是肝硬化和肝癌的高风险人群^[1]。以干扰素为基础的抗病毒治疗, 包括普通干扰素和聚乙二醇干扰素联合利巴韦林等是目前公认治疗丙型肝炎的有效手段。但该类抗病毒治疗也伴随一系列不良反应, 其中诱发甲状腺功能异常 (thyroid dysfunction, TD) 是最常见不良反应之一, 部分患者需停止抗病毒治疗。其

诱发机制与 HCV 和干扰素- α (interferon- α , IFN- α) 等对甲状腺细胞的直接毒性、分子模拟以及细胞因子激活等有关^[2-4]。不同国家慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 患者在干扰素- α 治疗后诱发 TD 的比例存在明显差异, 发生率为 2.5% ~ 35%^[5]。目前我国的相关临床研究较少, 本研究旨在探讨我国 CHC 患者 IFN- α 治疗后诱发自身甲状腺功能异常的临床特点。

对象和方法

1 研究对象 选择 2013 年 10 月 - 2014 年 4 月于我院就诊的 432 例以干扰素- α 为基础抗病毒治疗的 CHC 患者为研究对象。排除下列患者: 1) 合并其他病毒感染; 2) 外周血白细胞计数 $< 3 \times 10^9/L$ 或血小板计数 $< 70 \times 10^9/L$, 或血红蛋白 $< 100 g/L$; 3) 妊娠和哺乳期; 4) 合并严重的疾病, 如恶性肿瘤, 严重的心肺疾病, 或糖尿病等。慢性丙型肝炎诊断标准: 持续或间歇性谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 升高超过 6 个月 (ALT $> 40 IU/L$), 血清 HCV RNA 和抗-HCV 阳性。研究对象在抗病毒治疗前促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、人类游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4) 和游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3) 水平都处于正常范围内。采用巢式病例对照研究 (运用 SAS 软件 random 程序), 在研究对象中随机选取相同例数阴性病例 ($n=67$) 作为对照组。

2 抗病毒治疗方案 以干扰素- α 为基础抗病毒治疗包括 3 种治疗方案: 普通 IFN- α 单药治疗、普通干扰素联合利巴韦林和聚乙二醇 α 干扰素联合利巴韦林。根据 HCV 基因型, 治疗期限为 24 ~ 48 周 (基因 1 型感染者治疗 48 周, 基因 2、3、6 型感染者治疗 24 周)。普通干扰素剂量为 $3 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 单位, 每周 2 次肌注。聚乙二醇干扰素- α 2A 剂量为 180 μg 或者 135 μg , 每周 1 次肌注, 利巴韦林为 50 μg 或 100 μg , 每周 1 次肌注。

3 实验室检查 血清促甲状腺激素, 总甲状腺、游离甲状腺素, 总三碘甲状腺原氨酸、游离三碘甲状腺原氨酸以及甲状腺自身抗体 TPOAb、TGAb 和抗-HCV 检测采用强生 3600 化学发光免疫分析仪及其配套诊断试剂检测。HCV RNA 载量采用罗氏 480 型 PCR 仪及其 HCV RNA 诊断试剂检测。HCV 基因型采用罗氏 COBAS 全自动病毒载量分析系统及其配套试剂检测。

4 TD 4 种临床类型定义 1) 亚临床甲状腺功能亢

进症, TSH $< 0.3 mIU/L$ 伴 FT4 与 FT3 正常; 2) 甲亢, TSH $< 0.3 mIU$ 伴 FT4 和 FT3 升高; 3) 亚临床甲状腺功能减退症, TSH $> 5.0 mIU/L$ 伴 FT3、FT4 正常; 4) 甲减, TSH $> 5.0 mIU/L$ 伴 FT3、FT4 降低。甲状腺炎: 最初诊断为亚临床甲状腺功能亢进症或甲状腺功能亢进症, 随后转化为甲状腺功能减退症或亚临床甲状腺功能减退症。

5 随访 所有患者在治疗停药后随访 12 个月, 通过检测甲状腺功能评价 TD, 并检测甲状腺自身抗体、HCV RNA 载量和肝功能等实验室指标。当 TSH $> 10 mIU/L$ 时, 患者接受药物替代治疗 TD。

6 统计学分析 统计分析采用 SAS 软件。正态分布定量变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布变量以中位数 (范围) 表示。定量变量比较采用 Student's t 检验。分类变量计算频率, 采用 χ^2 检验。TD 发病独立因素采用单变量和多变量 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 TD 发病率 432 例患者中, 67 例 (15.5%) 发展为 TD。在干扰素- α 治疗后 3 个月、6 个月和 12 个月的累积发病率分别为 7.4% (32 例)、13.4% (58 例)、15.5% (67 例)。见表 1。

2 TD 临床分型 TD 患者中甲状腺功能减退症的比例高于甲状腺功能亢进, 占 58.2% (39 例)。甲状腺功能减退症患者中, 33 例为一过性甲状腺炎或亚临床甲状腺功能减退, 6 例患者出现明显的甲状腺功能减退。28 例甲状腺功能亢进症患者中, 25 例为一过性甲状腺炎和亚临床甲状腺功能亢进症, 3 例呈现明显甲状腺功能亢进症。见表 1。

3 TD 临床转归 50 例 (74.6%) 停止治疗后, 6 个月内甲状腺功能自发恢复正常; 12 个月内有 8 例自发恢复正常, 5 例接受抗甲状腺药物治疗后恢复正常; 4 例 (6%) 持续 TD, 2 例确诊为 Graves 病, 2 例为桥本甲状腺炎。见表 1。

4 诱发 TD 危险因素分析 女性发病率 59.7%, 高于男性。TD 与未发生 TD 患者间年龄、肝功能 ALT、AST、ALB 和 TBIL 水平, HCV RNA 水平和分型、肝硬化状态和 IFN- α 为基础的治疗方法等差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。TD 组治疗前自身抗体 TPOAb 和 TGAb 阳性率分别为 26.9% 和 16.4%, 明显高于未发生 TD 组 4.5% 和 6.0% ($P < 0.05$), 见表 2。将年龄、ALT、AST、ALB、TBIL、HCV RNA 水平和分型、肝硬化状态、抗病毒治疗方法和治疗前自身抗体 TPOAb 和 TGAb 阳性率等

表 1 丙肝患者接受干扰素治疗后发生 TD 临床特点分析
Tab. 1 Clinical characteristic of autoimmune TD in CHC patients received IFN- α -based therapy (n, %)

Item	TD group (n=67)
Morbidity	
3 months after treatment	32(7.4)
6 months after treatment	58(13.4)
12 months after treatment	67(15.5)
Clinical classification	
Transient and subclinical hypothyroidism	33(7.6)
Overt hypothyroidism	6(1.4)
Transient and subclinical hyperthyroidism	25(5.8)
Overt hyperthyroidism	3(0.7)
Clinical outcome	
6 months follow-up period after treatment	50(11.6)
12 months follow-up period after treatment	8(1.9)
Received antithyroid drugs	5(1.2)
Sustained TD	4(0.9)
Graves'disease	2(0.5)
Hashimoto's thyroiditis	2(0.5)

表 2 丙肝患者接受干扰素治疗后发生 TD 相关因素分析
Tab. 2 Analysis on prediction factors of autoimmune TD in CHC patients received IFN- α -based therapy (Md)

Item	TD group (n=67)	Control group (n=67)	P
Age (yrs)	43.5(4-65)	41.8(3-72)	0.660
Sex			0.001
Female (n, %)	40(59.7)	25(37.3)	
Male (n, %)	27(40.3)	42(62.7)	
ALT (IU/L)	99(68-269)	89(59-205)	0.630
AST (IU/L)	85(61-209)	91(66-288)	0.310
TBIL (IU/L)	79(39-211)	65(43-229)	0.280
ALB (IU/L)	37(30-39)	36(32-37)	0.330
HCV RNA ($\times 10^4$ IU/L)	53(0.08-8 420)	61(0.09-7 550)	0.190
Diagnosis (n, %)			0.490
CHC without cirrhosis	48(71.6)	46(68.7)	
CHC with cirrhosis	19(28.4)	21(31.3)	
HCV genotype (n, %)			0.380
1b	40(59.7)	42(62.7)	
2, 3 and 4	27(40.3)	29(37.3)	
IFN- α -based therapy type (n, %)			0.110
Regular IFN- α	4(6.0)	5(7.5)	
Ribavirin + regular IFN- α	20(29.9)	17(25.4)	
Ribavirin + PEG-IFN- α	43(64.2)	45(67.2)	
Pretreatment TPOAb (n, %)			0.002
Positive	18(26.9)	3(4.5)	
Negative	49(73.1)	64(95.5)	
Pretreatment TGAAb (n, %)			0.008
Positive	11(16.4)	4(6.0)	
Negative	56(83.6)	63(94.0)	

因素纳入多元 Logistic 回归分析, 结果显示, 性别、TPOAb 和 TGAAb 是 TD 发生的独立风险因素 ($OR : 4.52 ; 95\% CI : 2.55 \sim 7.45 ; OR : 3.6, 95\% CI : 1.91 \sim$

$7.33 ; OR : 3.5, 95\% CI : 1.69 \sim 7.02 ; P < 0.05$)。

讨 论

甲状腺功能异常是 HCV 抗病毒治疗中重要并发症, 严重影响 HCV 抗病毒治疗效果。目前, 国内外对 TD 发生率报道存在明显差异, 可能与不同种族和地域人群对 TD 的遗传易感性不同有关^[6]。因此, 研究我国人群 HCV 相关 TD 临床特点具有重要意义。本研究以我院 2013 年 10 月 - 2014 年 4 月就诊的 CHC 患者为研究对象。经以干扰素 - α 为基础的 3 种常用抗病毒治疗后, 15.5% 的患者发展为 TD, 与 Huang 等^[6]14.7% 的报道相似, 低于意大利 Mazziotti 等^[7]27.7% 的报道。诱发 TD 患者中, 47.8% 为治疗后 3 个月内诱发, 86.6% 患者治疗后 6 个月内诱发。TD 以甲状腺功能减退症为主, 占 58.2%。临床表现以一过性或亚临床 TD 表现为主, 占 86.6%, 呈明显 TD 临床表现患者仅占 13.4%。74.6% 的 TD 患者停止干扰素 α 为基础的治疗后 6 个月内甲状腺功能自发恢复正常。而 19.4% 的患者在治疗后 6 ~ 12 个月或经药物治疗甲状腺功能才恢复正常。约 6% 的 TD 患者发展为持续性 TD 患者。

对诱发 TD 风险因素分析, TD 组与未发生 TD 对照组年龄、肝功能 ALT、AST、ALB 和 TBIL 水平, HCV RNA 水平和分型、肝硬化状态和 INF- α 为基础的治疗方法等差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Pavan 等^[8]研究发现, HCV 基因 1 型患者发生 TD 的发病率较高, Hsieh 等^[9]的研究则认为, 混合基因型干扰素 - α 相关 TD 更易发^[10]。由于 HCV 基因型频率存在地理分布差异性, 本研究将进一步增加不同基因型研究对象。此外, 本研究显示, TD 组与未发生 TD 组性别具有明显差异, 女性发病率高于男性 (女性 : 男性 = 3.8 : 1), 与 Dalgard 等^[11]研究结果相似, 可能与女性激素介导的免疫反应有关^[9-15]。有研究显示, 性激素不仅通过胸腺作用, 而且通过影响作用于甲状腺非经典靶点影响免疫系统。采用多变量逐步回归分析显示, 性别是 TD 发生的独立危险因素 ($OR : 4.52 ; 95\% CI : 2.55 \sim 7.45$), 与有关报道相似, 女性较男性发生 TD 的危险性提高 3 ~ 7 倍。但也有国外研究显示, 性别与 TD 发生率没有相关性^[15-17]。

甲状腺自身抗体对于自身免疫性甲状腺病的诊断具有重要价值。该类抗体可通过参与辅助 T 淋巴细胞的活化, 激活抗体或补体依赖性细胞介导的细胞毒效应造成甲状腺细胞破坏。本研究显

示, TD 组治疗前自身抗体 TPOAb 和 TGAb 阳性率分别为 26.9% 和 16.4%, 明显高于未发生 TD 组 4.5% 和 6.0% ($P < 0.05$)。多元 Logistic 回归分析显示, TPOAb 和 TGAb 是 TD 发生的独立风险因素 ($OR : 3.6, 95\% CI : 1.91 \sim 7.33 ; OR : 3.5, 95\% CI : 1.69 \sim 7.02 ; P < 0.05$)。

我国《丙型肝炎防治指南》将甲状腺疾病列为抗病毒治疗的主要不良反应, 并建议在治疗前及治疗后持续监测甲状腺功能。一项长期随访研究显示, 超过一半的患者使用 IFN- γ 治疗时诱发永久性 TD^[18]。本研究也将进一步延长入组患者随访时间。

参考文献

- 1 Negro F, Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection [J]. *Liver Int*, 2011, 31 (S2): 1-3.
- 2 Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection [J]. *J Hepatol*, 2014, 61 (1): S45-S57.
- 3 Bruggmann P, Berg T, Øvrehus AL, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries [J]. *J Viral Hepat*, 2014, 21 (Suppl 1): 5-33.
- 4 Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with Today's treatment paradigm [J]. *J Viral Hepat*, 2014, 21 (Suppl 1): 34-59.
- 5 Narciso-Schiavon JL, Schiavon Lde L. Autoantibodies in chronic hepatitis C : A clinical perspective [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7 (8): 1074-1085.
- 6 Huang JF, Chuang WL, Dai CY, et al. The role of thyroid autoantibodies in the development of thyroid dysfunction in Taiwanese chronic hepatitis C patients with interferon- α and ribavirin combination therapy [J]. *J Viral Hepat*, 2006, 13 (6): 396-401.
- 7 Mazzotti G, Sorvillo F, Piscopo M, et al. Innate and acquired immune system in patients developing interferon- α -related autoimmune thyroiditis : a prospective study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (7): 4138-4144.
- 8 Pavan MH, Pavin EJ, Gonçalves Jr FL, et al. Virus C genotype predisposes to primary hypothyroidism during interferon- α treatment for chronic hepatitis C [J]. *Braz J Infect Dis*, 2012, 15 (5): 449-456.
- 9 Hsieh MC, Yu ML, Chuang WL, et al. Virologic factors related to interferon- α -induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C [J]. *Eur J Endocrinol*, 2000, 142 (5): 431-437.
- 10 Hasham A, Zhang W, Lotay V, et al. Genetic analysis of interferon induced thyroiditis (IIT) : evidence for a key role for MHC and apoptosis related genes and pathways [J]. *J Autoimmun*, 2013, 44 : 61-70.
- 11 Dalgard O, Bjørø K, Hellum K, et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha : no association with either interferon dosage or efficacy of therapy [J]. *J Intern Med*, 2002, 251 (5): 400-406.
- 12 Tomer Y, Menconi F. Interferon induced thyroiditis [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23 (6): 703-712.
- 13 Fallahi P, Ferri C, Ferrari SM, et al. Cytokines and HCV-related disorders [J/OL]. [http : //www.hindawi.com/journals/jir/2012/468107](http://www.hindawi.com/journals/jir/2012/468107).
- 14 Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease : a story of genes and environment [J]. *J Autoimmun*, 2009, 32 (3/4): 231-239.
- 15 Narciso-Schiavon JL, Schiavon Lde L. Autoantibodies in chronic hepatitis C : A clinical perspective [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7 (8): 1074-1085.
- 16 Jadali Z. Autoimmune thyroid disorders in hepatitis C virus infection : Effect of interferon therapy [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17 (1): 69-75.
- 17 Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2007, 36 (4): 1051-1066.
- 18 Nair Kesavachandran C, Haamann F, Nienhaus A. Frequency of thyroid dysfunctions during interferon alpha treatment of single and combination therapy in hepatitis C virus-infected patients : a systematic review based analysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (2): e55364.