Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2022, 12(10), 9020-9023
Published Online October 2022 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2022.12101304

甲巯咪唑致肝损伤相关因素研究进展

张丽芹

兰山区方城中心卫生院，山东 临沂

收稿日期：2022年9月15日；录用日期：2022年10月2日；发布日期：2022年10月12日

摘 要

甲巯咪唑(MMI)是目前临床上应用最广泛的抗甲状腺药物之一，肝功能损害是其最常见的不良反应，并成为困扰临床医生治疗甲状腺功能亢进的难关。本文对药物性肝损伤(DILI)机制主要是甲巯咪唑致肝损伤(MMI-DILI)机制进行综述，以帮助临床医生预判应用甲巯咪唑的可能带来的风险，并为进一步研究MMI-DILI机制提供思路。

关键词

甲巯咪唑，药物性肝损伤，药物代谢，HLA

Advances in the Study of Related Factors of Methimazole-Induced Liver Injury

Liqin Zhang

Fangcheng Central Health Center, Lanshan District, Linyi Shandong

Received: Sep. 15th, 2022; accepted: Oct. 2nd, 2022; published: Oct. 12th, 2022

Abstract

Methimazole (MMI) is currently one of the most widely used clinically anti-thyroid drugs, liver injury is the most common adverse reactions, and it is a serious problem for physicians to treat hyperthyroidism. However, the mechanism of methimazole-induced hepatotoxicity is not fully understood so far. In this paper, the mechanisms of drugs-induced liver injury (DILI) and methimazole-induced liver damage (MMI-DILI) were reviewed, in order to help clinical doctors to predict drugs' side effect, and provide ideas for further research on mechanism of MMI-DILI.

文章引用: 张丽芹. 甲巯咪唑致肝损伤相关因素研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9020-9023.
DOI: 10.12677/acm.2022.12101304

Keywords

Methimazole, Drugs-Induced Liver Injury (DILI), Drug Metabolism, HLA

1. 引言

甲状腺功能亢进是常见的内分泌疾病，根据病因可分为弥漫性毒性甲状腺肿(Graves 病)、结节性毒性甲状腺肿和甲状腺自主高功能腺瘤等，其中最为常见的是 Graves 病。Graves 病的治疗包括抗甲状腺药物(anti-thyroid drugs, ATD)、放射性碘和手术[1]。甲巯咪唑(Methimazole, MMI)是治疗 Graves 病的经典药物之一，其药物不良反应包括肝损害、粒细胞减少、皮疹等，最为常见的是肝功能损伤[2]。

甲巯咪唑是硫代酰胺化合物，它引起的肝损害多发生在用药 1 个月内，临床表现如黄疸、肝区疼痛等无特异性且不明显，实验室检查以转氨酶尤其是 ALT 升高为主，部分病例以胆红素升高为主，停药后可缓解[3]。目前甲巯咪唑仍是治疗甲亢最常见的药物，其肝毒性具体机制仍不明确。本文综述了目前国内外研究的一些可能机制，包括药物代谢、免疫损伤等。

2. 药物代谢

目前认为甲巯咪唑引起胆汁淤积性肝炎[4]，其中药物代谢产物可能是重要的一环。肝脏是人体大多数药物代谢的器官，包含多种药物代谢酶，最为重要的是细胞色素 CYP450 系统，参与药物的 I 相代谢。研究表明，在包括 MMI 在内的含硫代酰胺的药物代谢中，CYP450 系统发挥着重要作用。MMI 在肝脏代谢酶的作用下产生两种中间代谢产物——N-甲基硫脲(N-methylthiourea)和乙二醛(glyoxal)，其可能与药物所致的肝脏毒性有关[5]。另一种药物代谢酶——黄素单加氧酶(flavin-containing monooxygenase, FMO)也可能在 MMI-DILI 中发挥重要作用。FMO3 是 FMO 最重要的亚型，主要参与氧化含 N 或 S 的药物，同时，FMO3 基因的某些突变降低酶活性从而增强药效[6]。甲巯咪唑是含 S 药物，其被 FMO 直接氧化，其氧化产物次磺酸及亚磺酸也可能参与肝脏损伤[7]。国内一些学者发现，山东地区汉族人群 GD 患者的 FMO3 基因 E308G 位点多态性影响酶活性而参与甲巯咪唑致肝损害[8]。

葡萄糖醛酸苷化是增强 MMI 排泄的重要代谢途径。因此，葡萄糖醛酸糖基转移酶(UGT)的活性降低导致 MMI 的 II 相新陈代谢受损，这可能会参与甲巯咪唑所致的肝脏损伤[9]。另外，MMI 的解毒过程需要还原性谷胱甘肽(GSH)参与，GSH 的缺乏可能也对肝脏有不利影响[10]。

此外，药物转运蛋白同样可能在 MMI-DILI 中发挥重要作用。目前考虑与 DILI 相关的药物转运蛋白包括胆盐输出泵(BSEP，由 ABCC11 编码) [11]，多重耐药蛋白 2 (MRP2，由 ABCC2 编码) [12]和有机阴离子转运多肽 B1 (OATP1B1，由 SLCO1B1 编码) [13]等。最新研究证实，编码 OATP1B1 的基因 SLCO1B1 的多态性与 MMI-DILI 相关[14]。

3. 免疫损伤

目前认为药物性肝损伤的免疫损伤机制可能为：药物代谢产物作为为半抗原，与血清蛋白结合后被抗原提呈细胞表面的 HLA 分子识别并处理，提呈给相应 T 细胞，介导免疫应答。因此，HLA 分子及其基因在药物性肝损伤发挥重要作用[15] [16]。HLA 复合体分为 I、II、III 类，经典的 I 类包括 HLA-A、

HLA-B、HLA-C 三个功能基因，其编码的 HLA I 类分子与 CD8+T 细胞结合；经典的 II 类包括 HLA-DP、HLA-DQ、HLA-DR 三个亚区(每个亚区内含有二至多个 A、B 基因座位)，编码 HLA-DP 分子、HLA-DQ 分子、HLA-DR 分子，与 CD4+T 细胞结合[17]。目前的 GWAS 研究发现，药物所致的肝损害与人类白细胞抗原(HLA)基因密切相关[18]。比如，抗结核药物及抗逆转录药物同时产生肝毒性的患者存在 HLA-B*57 [19]、HLA-B*35:01 等位基因是何首乌致肝损的遗传危险因素[20]、氟氯西林所致的药物性肝损害的患者存在 HLA-B*57:01 [21]、抗真菌药特比萘芬引起肝脏损伤与 HLA-A*33:01 相关[22]、中枢作用非阿片样镇痛药氟吡汀所致的肝损害与 HLA-DRB*16:01 和 HLA-DQB1*05:02 相关[23]等。

因此，甲巯咪唑的代谢产物同样可能作为半抗原参与了免疫应答，从而介导了肝功能损伤。最新的一项病例对照研究表明，HLA-C*03:02 在甲巯咪唑所致的肝损害中发挥重要作用[24]。

4. 总结

药物性肝损伤(DILI)是临床常见且严重的药物不良反应。甲巯咪唑作为临床最常应用的抗甲状腺药物，它所致的肝功能损害为治疗甲状腺功能亢进带来了挑战。甲巯咪唑的代谢是一个连续且复杂的过程，其中需要多种代谢酶、转运蛋白、免疫分子等参与，此过程中任何参与的分子改变都有可能导致肝功能损伤[7] [25]。

目前研究发现，甲巯咪唑所致的肝功能损伤可能与药物代谢、免疫损伤相关。随着药物基因组学的发展，研究者们还发现了多种与 MMI-DILI 相关的基因，包括药物代谢基因[14]和免疫相关基因[24]。这可能帮助临床医生在治疗前找到目标基因，从而判断患者是否适合应用甲巯咪唑来治疗甲亢。但是，对于甲巯咪唑致肝功能损伤的具体机制仍不明确，且基因检测造价昂贵，仍需继续寻找简单可行的检验标志物[26]。

参考文献

[1] McDermott, M. (2020) Hyperthyroidism. *Annals of Internal Medicine*, **172**, ITC49-ITC64. https://doi.org/10.7326/AITC202004070

[2] 刘超, 蒋琳. 抗甲状腺药物不良反应的再认识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(6): 529-532.

[3] 王宁, 王薇, 张红, 袁振芳, 郭晓蕙, 张俊清. 抗甲状腺药物与甲状腺功能亢进症所致肝功能异常的临床分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(3): 244-247.

[4] Woeber, K. (2002) Methimazole-Induced Hepatotoxicity. *Endocrine Practice*, **8**, 222-224. https://doi.org/10.4158/EP.8.3.222

[5] Heidari, R., Babaei, H. and Eghbal, M. (2013) Mechanisms of Methimazole Cytotoxicity in Isolated Rat Hepatocytes. *Drug and Chemical Toxicology*, **36**, 403-411. https://doi.org/10.3109/01480545.2012.749272

[6] 巩政, 王旗. 黄素单加氧酶 3 的基因多态性及其在药物代谢和毒性中的作用[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14): 2701-2705.

[7] Heidari, R., Niknahad, H., Jamshidzadeh, A., Eghbal, M.A. and Abdoli. N. (2015) An Overview on the Proposed Mechanisms of Antithyroid Drugs-Induced Liver Injury. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, **5**, 1-11. https://doi.org/10.5681/apb.2015.001

[8] 殷静, 王芳, 王永艳, 汤洪策, 孙纯, 阎胜利. 甲巯咪唑致肝损害与黄素单加氧酶 3E308G 位点基因多态性的相关性研究[J]. 中国药学杂志, 2014. 49(15): 1338-1341.

[9] Li, X., Yang, J., Jin, S., Dai, Y., Fan, Y., Fan, X., *et al*. (2020) Mechanistic Examination of Methimazole-Induced Hepatotoxicity in Patients with Grave's Disease: A Metabolomic Approach. *Archives of Toxicology*, **94**, 231-244. https://doi.org/10.1007/s00204-019-02618-z

[10] Heidari, R., Niknahad, H., Jamshidzadeh, A. and Abdoli, N. (2014) Factors Affecting Drug-Induced Liver Injury: Antithyroid Drugs as Instances. *Clinical and Molecular Hepatology*, **20**, 237-248. https://doi.org/10.3350/cmh.2014.20.3.237

[11] Lang, C., Meier, Y., Stieger, B., Beuers, U., Lang, T., Kerb, R., *et al*. (2007) Mutations and Polymorphisms in the Bile

Salt Export Pump and the Multidrug Resistance Protein 3 Associated with Drug-Induced Liver Injury. *Pharmacogenet Genomics*, **17**, 47-60. https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000230418.28091.76

[12] Choi, J.H., Ahn, B.M., Yi, J., Lee, J.H., Lee, J.H., Nam, S.W., *et al*. (2007) MRP2 haplotypes Confer Differential Susceptibility to Toxic Liver Injury. *Pharmacogenetics and Genomics*, **17**, 403-415. https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000236337.41799.b3

[13] Li, L.M., Chen, L., Deng, G.H., Tan, W.T., Dan, Y.J., Wang, R.Q., *et al*. (2012) SLCO1B1 *15 Haplotype Is Associated with Rifampin-Induced Liver Injury. *Molecular Medicine Reports*, **6**, 75-82. https://doi.org/10.3892/mmr.2012.900

[14] Jin, S., Li, X., Fan, Y., Fan, X., Dai, Y., Lin, H., *et al*. (2019) Association between Genetic Polymorphisms of *SLCO1B1* and Susceptibility to Methimazole-Induced Liver Injury. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **125**, 508-517. https://doi.org/10.1111/bcpt.13284

[15] Stephens, C. and Andrade, R.J. (2020) Genetic Predisposition to Drug-Induced Liver Injury. *Clinics in Liver Disease*, **24**, 11-23. https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.08.003

[16] Grove, J. and Aithal, G. (2015) Human Leukocyte Antigen Genetic Risk Factors of Drug-Induced Liver Toxicology. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **11**, 395-409. https://doi.org/10.1517/17425255.2015.992414

[17] Fan, W., Shiao, M.S., Hui, R.C., Su, S.C., Wang, C.W., Chang, Y.C., *et al*. (2017) HLA Association with Drug-Induced Adverse Reactions. *Journal of Immunology Research*, **2017**, Article ID: 3186328. https://doi.org/10.1155/2017/3186328

[18] Ma, Q., Yang, W., Wang, L., Ma, L., Jing, Y., Wang, J., *et al*. (2020) Research Advances in the Association of Drug-Induced Liver Injury with Polymorphisms in Human Leukocyte Antigen. *International Immunopharmacology*, **81**, Article ID: 106037. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106037

[19] Petros, Z., Kishikawa, J., Makonnen, E., Yimer, G., Habtewold, A. and Aklillu, E. (2017) HLA-B* 57 Allele Is Associated with Concomitant Anti-Tuberculosis and Antiretroviral Drugs Induced Liver Toxicity in Ethiopians. *Frontiers in Pharmacology*, **8**, Article No. 90. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00090

[20] Li, C., Rao, T., Chen, X., Zou, Z., Wei, A., Tang, J., *et al*. (2019) HLA-B* 35:01 Allele Is a Potential Biomarker for Predicting *Polygonum multiflorum*-Induced Liver Injury in Humans. *Hepatology*, **70**, 346-357. https://doi.org/10.1002/hep.30660

[21] Nicoletti, P., Aithal, G.P., Chamberlain, T.C., Coulthard, S., Alshabeeb, M., Grove, J.I., *et al*. (2019) Drug-Induced Liver Injury due to Flucloxacillin: Relevance of Multiple Human Leukocyte Antigen Alleles. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **106**, 245-253. https://doi.org/10.1002/cpt.1375

[22] Fontana, R., Cirulli, E.T., Gu, J., Kleiner, D., Ostrov, D., Phillips, E., Schutte, R., *et al*. (2018) The Role of HLA-A*33:01 in Patients with Cholestatic Hepatitis Attributed to Terbinafine. *Journal of Hepatology*, **69**, 1317-1325. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.004

[23] Nicoletti, P., Werk, A.N., Sawle, A., Shen, Y., Urban, T.J., Coulthard, S.A., *et al*. (2016) HLA-DRB1*16: 01-DQB1*05: 02 Is a Novel Genetic Risk Factor for Flupirtine-Induced Liver Injury. *Pharmacogenetics and Genomics*, **26**, 218-224. https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000209

[24] Li, X., Jin, S., Fan, Y., Fan, X., Tang, Z., Cai, W., *et al*. (2019) Association of HLA-C*03:02 with Methimazole-Induced Liver Injury in Graves' Disease Patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **117**, Article ID: 109095. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109095

[25] Akmal, A. and Kung, J. (2014) Propylthiouracil, and Methimazole, and Carbimazole-Related Hepatotoxicity. *Expert Opinion on Drug Safety*, **13**, 1397-1406. https://doi.org/10.1517/14740338.2014.953796

[26] Clare, K., Miller, M. and Dillon, J. (2017) Genetic Factors Influencing Drug-Induced Liver Injury: Do They Have a Role in Prevention and Diagnosis? *Current Hepatology Reports*, **16**, 258-264. https://doi.org/10.1007/s11901-017-0363-9