

# 甲状腺功能亢进症相关性肝功能损害研究进展

王凯曼<sup>1</sup>, 圈启芳<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年12月17日; 录用日期: 2023年1月9日; 发布日期: 2023年1月17日

## 摘要

甲状腺与肝脏存在着密切联系。肝脏在甲状腺激素的激活、失活、转运和代谢中起着重要作用。同时, 甲状腺激素也影响着肝细胞的生理活动和肝脏的新陈代谢。甲状腺功能亢进症合并肝功能损害在临床上较常见, 肝损害的病因、发病机制及临床表现复杂且在临床上甲状腺功能亢进症合并肝损伤的病因诊断较困难, 治疗也缺乏有效的手段。本文就甲状腺功能亢进症相关性肝损害发生的可能机制、临床特点、治疗策略等最新研究进展进行论述。

## 关键词

甲状腺功能亢进症, 肝损害, 发病机制, 临床治疗及转归

# Research Progress of Liver Function Impairment Associated with Hyperthyroidism

Kaiman Wang<sup>1</sup>, Qifang Quan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliate Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Dec. 17<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jan. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Jan. 17<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

There is a close relationship between the thyroid and the liver. The liver plays an important role in the activation, inactivation, transport and metabolism of thyroid hormone. At the same time,

\*通讯作者。

thyroid hormone also affects the physiological activities of liver metabolism. Hyperthyroidism complicated with liver damage is common in clinic, the etiology, pathogenesis and clinical manifestations of liver damage are complex, and is difficult to diagnose the etiology of hyperthyroidism complicated with liver damage in clinic, and there is a lack of effective means of treatment. In this paper, the possible mechanism of hyperthyroidism associated liver damage, clinical features, treatment strategies and other recent research progress were discussed.

## Keywords

Thyroid Function, Liver Damage, Pathogenesis, Clinical Treatment and Outcome

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

甲状腺与肝功能之间存在密切关系, 肝脏在甲状腺激素的激活、失活、转运和代谢中起着重要作用。同时, 甲状腺激素也影响着肝细胞的生理活动和肝脏的新陈代谢。在临床工作中, 我们所常见的甲状腺相关疾病, 例如甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism, 简称甲亢)与肝功能异常关系极为密切, 随着相关研究的深入, 甲状腺功能亢进导致的肝功能损害越发收到我们的关注, 也成为了今年来的研究热点。甲亢是由于甲状腺合成或分泌过多甲状腺激素而导致的神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主要表现的一组临床综合症, 病因主要为 Graves 病, 占比约为 85%, 其次为毒性结节性甲状腺肿和亚急性甲状腺炎。近年来的文献报道显示, 甲亢患者合并肝功能异常发生率约为 15%~79%, 目前具体发病机制不完全明确, 主要包括甲亢、抗甲状腺药物(Antithyroid drugs, 简称 ATD)、病毒性肝炎(Viral hepatitis)及自身免疫性肝病(Autoimmune liver disease)。下面我们就甲状腺功能亢进症相关性肝功能损害发生的可能原因、机制、临床特点、治疗策略等最新研究进展进行论述。

## 2. 甲亢性肝损害

### 2.1. 流行病学

甲亢累及肝脏时可导致肝功能异常、肝肿大, 称为甲亢性肝损害。甲亢可影响全身多器官系统, 当累及肝脏时可引起肝肿大、肝功能异常, 临床称之为甲亢性肝损害。甲亢患者肝功能异常血清学指标表现及严重程度多种多样, 多表现为转氨酶升高[1], 一般认为 ALT 对肝损害的评价意义大于 ALP, 因为 ALP 升高不一定来自肝脏, 可能是甲亢本身使骨代谢增加所致。当 ALP 单独升高时,  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)的检测能帮助鉴别 ALP 是否为肝源性[2]。而仅有部分表现为 ALP 和胆红素升高的胆汁淤积性肝损害。国内学者研究表明, 肝损害发生率为 58.0%, 如果以转氨酶升高作为评估依据, 多达 50%未治疗的甲亢患者可以出现肝损, 60%~70%出现 ALP 升高, 15% GGT 升高, 仅有 5%的患者出现胆红素升高[3]。Wang 等[4]通过 2385 例甲亢合并肝损害患者调查研究发现大多数甲亢患者肝损害为轻中度, 仅 6.6%为重度, ALP 升高时最常见的肝功能异常, 达 52.3%, 年龄, 病程、甲状腺激素水平、性别、心率、TRAb 滴度均与甲亢肝功能异常的发生相关, FT3 水平  $> 19.5$  pmol/l (OR = 2.116), 年龄超过 45 岁(OR = 2.386), 心率超过 90 bpm (OR = 1.617), 3 年以上病程(OR = 3.985), TPOAb 滴度超过 360 IU/ml (OR = 1.453), TRAb 超过 15 IU/L (OR = 1.857); 以及 FT4 水平超过 70.5 pmol/l 及甲状腺重量  $> 35$  g [5]均为 Graves 病患者发

生肝损害的危险因素。

## 2.2. 病理改变

甲亢性肝损害病理学改变多较为轻微, 以肝炎型为主, 少数显示为胆汁淤积型, 组织学显示肝细胞存在一定程度的脂肪浸润、细胞质空泡化、核不规则性和深染[6]。急性病变(脂肪变性、中央性和灶性坏死)多与甲亢严重程度成正比, 而慢性病变(萎缩和肝硬化)则与病程的关系更密切[7]。

## 3. 发病机制

目前甲亢合并肝损伤的机制尚不清楚, 根据现有研究表明, 甲状腺功能亢进症患者合并肝损害可能的发病机制如下:

1) 过量甲状腺激素对肝脏的直接毒性作用。根据之前的研究发现: 该实验确定过量的甲状腺激素会对肝脏产生直接的毒性作用。由于这些数据, T<sub>3</sub> 过量的直接影响是通过激活半胱天冬酶级联反应并导致细胞凋亡来实现的[8]。然而, 研究人员并不排除由于甲状腺激素过量的继发性全身效应而导致肝病的可能性。除此之外, 有研究表明甲状腺激素除了对新陈代谢的影响外, 还通过调节线粒体质量控制来降低肝细胞的损伤从而抑制肝细胞癌的发生发展[9]。在早期的一项研究中, 被诊断为乙型或丙型肝炎引发的肝硬化的肝病患者接受了甲状腺功能状态筛查。患者 T<sub>3</sub> 水平低于正常范围, 提示血清 T<sub>3</sub> 低浓度是肝功能良好的指标, 降低肝损伤严重程度。过量的甲状腺激素对肝脏有直接毒性作用而血清 T<sub>3</sub> 低浓度则可以在抑制肝细胞癌的发生发展过程中发挥积极作用[10]。

2) 肝脏缺氧及相对营养不良。甲亢使肝脏耗氧量增加, 但血流量并未增加, 使肝脏相对缺氧; 同时旺盛的新陈代谢使能量消耗过多, 肝脏相对营养不良。甲亢时, 血中 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 水平明显升高, 代谢率增加, 心排出量增加, 但内脏动脉血流不相应增加, 而内脏对氧的消耗却增多, 导致肝细胞处于相对的缺血、缺氧状态, 肝细胞出现损伤。甲亢时机体处于代谢亢进状态, 心输出量增加而肝脏血流减少, 氧气消耗增加和灌注减少造成肝脏相对缺氧, 从而出现肝细胞坏死, 对甲亢患者发生的肝功能障碍有显著作用。甲亢时代谢亢进引起营养物质消耗过多, 导致肝脏营养不良, 削弱了肝脏自身的保护机制, 导致肝损害。甲亢患者合并右心力衰竭、休克等严重并发症时, 导致肝脏淤血、缺氧, 容易出现更严重的肝功能障碍, 这种情况被称为充血性肝病[11]。

3) 甲亢改变肝脏酶系活性, 影响肝脏代谢[12]。甲状腺激素能刺激肝细胞对氧的消耗, 对某些酶系统有直接作用, 如肝内磷酸甘油激酶增多, 氧供应不足, 可致线粒体肿胀, 肝细胞发生脂肪变性, 肝细胞急性坏死, 尤其是肝小叶中央区域的细胞供氧不足, 导致肝小叶中央坏死, 使肝脏肿大、转氨酶升高。若同时合并心衰、感染或休克等, 则可以引起肝静脉淤血, 出现肝小叶中心坏死, 甚至肝硬化。

4) 甲亢合并心衰, 血流动力学改变, 肝静脉淤血, 肝小叶中央坏死, 并发感染休克时可加重肝损害。此时应考虑单独甲状腺毒性肝损害或与药物诱导的肝毒性相关的肝损害所致, 无论是否存在右侧心力衰竭。当使用初始方法出现良好的临床反应时, 例如药物中断或甲状腺功能亢进补偿, 我们建议随后进行甲状腺消融术。另一方面, 如果初始治疗无反应, 考虑到自身免疫性肝病(Autoimmune liver disease)或丙基硫氧嘧啶肝毒性的可能性, 可经验性使用皮质类固醇。如果发生肝功能障碍伴进行性临床恶化, 建议进行肝移植。严重甲状腺功能亢进相关的右侧心力衰竭会导致肝损伤恶化, 并且通常表现为肝功能检查的轻度改变。然而, 在急性充血病例中, 转氨酶水平可能达到与病毒性或中毒性肝炎相关的值, 胆红素可能超过 20 mg/dL [13]。

5) 细胞凋亡和氧化应激, 甲亢患者的肝脏中存在线粒体形态及功能变化(如增大、机制重排、电子活性链传递降低等) [14]。过量的三碘甲状腺原氨酸(T<sub>3</sub>)在大鼠模型通过激活线粒体依赖性途径诱导肝细胞凋

亡, 导致肝功能损害。其凋亡涉及死亡受体介导通路的激活, 如 p75 神经营养受体(p75NTR)、死亡受体及受体配体(Fas/FasL), 半胱氨酸蛋白酶-8 (Caspase-8)等[15]。

6) 免疫紊乱, 甲亢患者体内存在针对自身组织抗原的特异性抗体, 肝细胞表面有促甲状腺激素受体抗体(TRAb)的表达, 可介导刺激肝细胞内环磷酸腺苷含量增加, 诱导自身免疫紊乱, 可导致肝功能受损[16]。研究显示, 高达 10%的 GD 患者合并有自身免疫性疾病[17]。体外研究证实促甲状腺激素受体抗体(TSH receptor antibody, TRAb)可有效刺激人肝细胞的 TSH 受体发挥作用。甲亢合并肝损害者甲状腺 TRAb 水平明显高于甲亢肝功正常者[18]甲亢性肝损害患者体内 CD4+细胞、CD4+、CD25+Tregs 数量减少, 白介素细胞 6 (IL-6)、IL-10 应激性升高导致机体免疫抑制作用减弱, 在甲亢性肝损害发生机制中有重要作用[19]。相关文献表明, 甲亢性肝损害与 IL-23/Th17 轴细胞因子存在正相关关系, 其肝功能损伤的程度随 IL-17A、IL-23、IL-17F 指标的提升而升高, IL-23/Th17 轴在免疫反应的工作中, 形成了肝损害的威胁, 肝损害及甲亢 2 种病症相互作用, 从而使患者病情表现出加重趋势。

7) 遗传因素, Graves 病可能受到各种易感基因的影响, 我们能够发现在 rs3827440 (GPR174), rs3789604 (PTPN22)和 rs9355610 (RNASET2)中鉴定出不同的基因型。更重要的是, GPR174 rs3827440 C/T 多态性、PTPN22rs3789604 A/C 多态性和 RNASET2 rs9355610 G/A 多态性的频率在肝损害组和非肝损害组间存在显著差异。对于 rs3827440, 与 C 等位基因携带者相比, T 等位基因携带者与甲状腺功能亢进 LD 的风险更高相关。同样, rs3789604 的 C 等位基因携带者与 A 等位基因携带者相比, 甲状腺功能亢进的风险可能更高, 而 rs9355610 的 G 等位基因携带者与 A 等位基因携带者相比, 甲状腺功能亢进肝损害的风险增加相关[20]。

#### 4. 临床特点

患者年龄、病程长短及甲亢严重程度与甲亢性肝损害的发生有密切联系。甲亢导致肝损伤的程度从轻微到重度, 绝大多数患者肝功能可随着甲状腺功能亢进症的好转逐渐恢复正常, 提示甲亢引起肝脏生化指标异常通常是自限性的[21]。目前甲亢合并肝损伤的机制尚不清楚, 有研究认为与甲状腺激素对肝细胞的直接毒性作用、肝细胞代谢率增高导致耗氧量的增加、肝瘀血导致的缺氧及免疫反应等因素有关[22]。然而, SUZUKI 等[23] [24]发现甲状腺激素水平与总胆红素(totalbilirubin, TBIL)或 ALT 升高的严重程度没有相关性。

#### 5. 临床治疗及转归

甲亢合并肝损害的患者在临床较为多见, 对此类患者采用何种治疗既能有效控制甲亢, 又能同时恢复受损的肝细胞功能, 仍然是临床需要考虑和值得探讨的问题。甲亢合并肝损害的治疗原则是尽早明确诊断, 以控制甲亢为主, 同时要辅以适当有效的保肝治疗, 缓解甲状腺激素对肝脏的毒性作用。在临床中除了予以相应的保肝药物治疗外还应从导致肝损害的病因上治疗。具体有以下几点:

1) 抗甲状腺药物(Antithyroid drugs, ATD): 单纯的甲亢伴随轻度肝功能异常不影响抗甲状腺药物的使用。甲亢伴有甲亢性心脏病及心功能不全者治疗主要是积极控制甲亢及其伴随的心功能不全, 对肝功能异常给予一般支持治疗即可[25]。ATD 除抑制甲状腺激素的合成, 还可能具有免疫抑制作用。服用 ATD 的患者, 血清 TRAb 的浓度随着甲亢的控制及用药时间的延长而下降, 其它免疫分子如细胞黏附分子、可溶性 IL-2 及 IL-6 受体浓度也下降。有研究表明, 抗甲状腺药物能诱导甲状腺内淋巴细胞的凋亡, 以及 HLAII 类基因表达的下降。某些研究还观察到在 ATD 治疗期间, 血循环中抑制 T 淋巴细胞数量的增加, 而辅助细胞、自然杀伤细胞和甲状腺内活化 T 细胞数量减少。对 ATD 药物的免疫抑制作用也存在争议, 有认为免疫系统的任何变化都必须结合药物引起的甲状腺功能的同步改善来考虑, 甲状腺功能改善本身

对甲亢患者的自身免疫反应状态就有良好的调节作用。常用的药物有硫脲类及咪唑类, 代表药物为丙硫氧嘧啶(PTU)及甲巯咪唑(MM)。但需要注意目前 ATD 药物的不良反应除粒细胞减少和甲状腺功能减退外, 还有肝毒性, 可导致严重的肝功能损害甚至肝衰竭[26]。

2)  $^{131}\text{I}$  碘治疗:  $^{131}\text{I}$  碘治疗对甲亢患者尤其是 Graves 病所致的甲亢患者是有效的治疗方法。 $^{131}\text{I}$  碘治疗甲亢伴肝损害治愈率高且不导致肝功能损害加重, 原因可能为  $^{131}\text{I}$  碘主要经肾脏代谢, 口服  $^{131}\text{I}$  碘后经消化道吸收, 虽然经过肝脏但停留时间不长, 未被肝细胞摄取, 大量  $^{131}\text{I}$  碘被甲状腺细胞摄取, 通过尿液排出体外, 因而对肝细胞产生的辐射剂量小, 一般情况下不足以损伤肝细胞[27], 故  $^{131}\text{I}$  碘治疗 1 个月后,  $^{131}\text{I}$  碘产生的辐射并不会导致肝损害。临床上, 对于一些不能用抗甲状腺药物治疗的重度甲亢患者, 或伴有肝功能明显异常和(或)黄疸者,  $^{131}\text{I}$  碘是唯一可以挽救生命的办法[28]。 $^{131}\text{I}$  碘治疗甲亢方法简便、不良反应少、疗效好、复发率低, 是一种比较成熟的核素内放疗技术, 其可以诱导甲状腺滤泡上皮细胞促凋亡蛋白的表达, 并通过  $\beta$  衰变产生的射线破坏一部分甲状腺组织, 达到治疗甲亢的目的[29]。国外学者[30]报道,  $^{131}\text{I}$  碘治疗对甲亢合并黄疸患者疗效显著。针对  $^{131}\text{I}$  碘治疗是否适合甲亢合并肝损害患者, 目前仍有不同意见, 国内专家[31]则认为人类肝脏并不是对辐射最敏感的器官,  $^{131}\text{I}$  碘治疗甲亢时, 大部分被甲状腺组织快速吸收, 肝吸收的剂量很小, 所以不会引起其辐射损伤。另外, 甲亢患者应用  $^{131}\text{I}$  碘治疗后甲状腺激素水平可在短时间内恢复, 可以快速地中止甲状腺激素对肝脏的毒性作用, 间接的对肝脏起到了保护作用。

3) 糖皮质激素: 有观点认为 Graves 病引起的甲亢及抗甲状腺药物引起所致的肝损害与免疫机制相关, 基于上述理论, 提出应用激素治疗 Graves 病引起的甲亢及抗甲状腺药物引起的肝损害[32]。有研究报道使用甲基强的松龙成功治愈重症 Graves 病伴肝损害者, 起始剂量为 80 mg/d, 2~3 天后改为 40 mg/d, 4~7 天后改为 20 mg/d, 总疗程为 14 天[33]。也有对  $^{131}\text{I}$  碘治疗 Graves 病引起严重胆汁淤积性黄疸使用护肝和强的松联合治疗有效的相关报道, 强的松起始剂量为 60 mg/d, 每周减 10 mg, 7 周后停用[34]。

4) 手术治疗: 手术是治疗甲亢有效和明确的治疗方法, 但对合并严重肝损伤患者手术治疗的安全性及有效性尚不确定。Haddaden 等[35]报道一例 GD 合并胆汁淤积性肝炎患者在重度肝损伤的情况下进行了甲状腺手术, 2 个月后肝功完全缓解。上述案例表明手术可有效控制甲亢, 随着甲状腺功能亢进状态得到控制, 肝功能可逐渐好转。由于手术创伤大且费用高, 且甲状腺手术前通常需要 ATDs 治疗, 重度肝损害是手术治疗的禁忌证, 因此, 甲状腺功能亢进症合并重度肝损伤患者手术治疗风险较大[36]。

不论何种方法治疗甲亢合并肝损害, 关于临床治疗效果判定标准: 显效: 临床治疗以后, 其相关症状均消失, 甲状腺完全恢复正常, 各项观察指标均恢复正常; 有效: 临床治疗以后, 其相关症状有一定程度的改善, 可是并没有全部消失, 其相关观察指标逐渐恢复正常; 无效: 临床治疗以后, 其相关症状没有任何好转, 甚至进一步加重[37] [38]。

综上所述, 对于甲亢肝损害的治疗, 在排除其他病因所致肝损因素后, 可在保肝治疗的同时针对病因、个体情况等, 选择药物或  $^{131}\text{I}$  碘治疗, 但无论何种方法, 均需要监测甲状腺功能、肝功能, 保证疾病治疗的安全性、有效性。

## 参考文献

- [1] Scappaticcio, L., et al. (2021) Abnormal Liver Blood Tests in Patients with Hyperthyroidism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*, **31**, 884-894. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0715>
- [2] Newsome, P.N., et al. (2018) Guidelines on the Management of Abnormal Liver Blood Tests. *Gut*, **67**, 6-19. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314924>
- [3] Lin, T.Y., et al. (2017) Incidence of Abnormal Liver Biochemical Tests in Hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, **86**, 755-759. <https://doi.org/10.1111/cen.13312>

- [4] Wang, R., Tan, J., Zhang, G., Zheng, W. and Li, C. (2017) Risk Factors of Hepatic Dysfunction in Patients with Graves' Hyperthyroidism and the Efficacy of 131 Iodine Treatment. *Medicine (Baltimore)*, **96**, e6035. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006035>
- [5] Li, C., et al. (2015) Risk Factors of Hyperthyroidism with Hepatic Function Injury: A 4-Year Retrospective Study. *Hormone and Metabolic Research*, **47**, 209-213. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375690>
- [6] Ruiz, J.K., et al. (2003) Fulminant Hepatic Failure Associated with Propylthiouracil. *Annals of Pharmacotherapy*, **37**, 224-228. <https://doi.org/10.1177/106002800303700213>
- [7] Khemichian, S. and Fong, T.L. (2011) Hepatic Dysfunction in Hyperthyroidism. *Gastroenterology & Hepatology (NY)*, **7**, 337-339.
- [8] Pasyechko, N.V., et al. (2017) Ultrastructural Liver Changes in the Experimental Thyrotoxicosis. *Polish Journal of Pathology*, **68**, 144-147. <https://doi.org/10.5114/pjp.2017.69690>
- [9] Huang, P.S., Wang, C.S., Yeh, C.T. and Lin, K.H. (2019) Roles of Thyroid Hormone-Associated microRNAs Affecting Oxidative Stress in Human Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 5220. <https://doi.org/10.3390/ijms20205220>
- [10] 杨月莲. 甲亢合并肝损害的研究进展[J]. 中国医药指南, 2020, 18(11): 30-32, 37.
- [11] 黄子锐. Graves 病合并甲亢性肝损害的临床诊疗研究进展[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(12): 1848-1850.
- [12] 李舒祺, 张海清. 甲状腺功能异常相关性肝损害研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(2): 164-167.
- [13] de Campos Mazo, D.F., et al. (2013) Clinical Spectrum and Therapeutic Approach to Hepatocellular Injury in Patients with Hyperthyroidism. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, **6**, 9-17. <https://doi.org/10.2147/CEG.S39358>
- [14] Venediktova, N.I., Mashchenko, O.V., Talanov, E.Y., Belosludtseva, N.V. and Mironova, G.D. (2020) Energy Metabolism and Oxidative Status of Rat Liver Mitochondria in Conditions of Experimentally Induced Hyperthyroidism. *Mitochondrion*, **52**, 190-196. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.04.005>
- [15] Upadhyay, G., et al. (2004) Severe Hyperthyroidism Induces Mitochondria-Mediated Apoptosis in Rat Liver. *Hepatology*, **39**, 1120-1130. <https://doi.org/10.1002/hep.20085>
- [16] 卢亚敏, 张明明. CD4+CD25+调节性 T 细胞及细胞因子在甲亢性肝损害发生中的作用[J]. 实用医学杂志, 2014(19): 3126-3128.
- [17] Boelaert, K., et al. (2010) Prevalence and Relative Risk of Other Autoimmune Diseases in Subjects with Autoimmune Thyroid Disease. *The American Journal of Medicine*, **123**, 183e181-189. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.06.030>
- [18] He, K., Hu, Y., Xu, X.H. and Mao, X.M. (2014) Hepatic Dysfunction Related to Thyrotropin Receptor Antibody in Patients with Graves' Disease. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, **122**, 368-372. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375667>
- [19] 马学芹, 等. 甲亢性肝损害与 IL-23/Th17 轴细胞因子的相关性研究[J]. 免疫学杂志, 2013, 29(2): 152-155.
- [20] Zhang, Q., et al. (2018) RNASET2, GPR174, and PTPN22 Gene Polymorphisms Are Related to the Risk of Liver Damage Associated with the Hyperthyroidism in Patients with Graves' Disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **32**, e22258. <https://doi.org/10.1002/jcla.22258>
- [21] Wafa, B., Faten, H., Mouna, E., Fatma, M. and Mohamed, A. (2020) Hyperthyroidism and Hepatic Dysfunction: Report of 17 Cases. *JGH Open*, **4**, 876-879. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12337>
- [22] Piantanida, E., et al. (2020) The Interplay between Thyroid and Liver: Implications for Clinical Practice. *Journal of Endocrinological Investigation*, **43**, 885-899. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01208-6>
- [23] Suzuki, N., et al. (2019) Analysis of Antithyroid Drug-Induced Severe Liver Injury in 18,558 Newly Diagnosed Patients with Graves' Disease in Japan. *Thyroid*, **29**, 1390-1398. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0045>
- [24] 段然, 李静. 甲状腺功能亢进症合并肝损害的鉴别诊断和处理[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(10): 971-973.
- [25] 施秉银. 甲状腺功能亢进症伴抗甲状腺药物所致肝损伤的识别与处理[J]. 中国实用内科杂志(临床版), 2006, 26(9): 654-656.
- [26] Primeggia, J. and Lewis, J.H. (2010) Gone (from the Physicians' Desk Reference) but Not Forgotten: Propylthiouracil-Associated Hepatic Failure: A Call for Liver Test Monitoring. *Journal of the National Medical Association*, **102**, 531-534. [https://doi.org/10.1016/S0027-9684\(15\)30564-2](https://doi.org/10.1016/S0027-9684(15)30564-2)
- [27] 蒋宁一, 等. 131I 治疗 Graves 甲亢专家共识(2010 年) [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2012, 32(2): 138-144.
- [28] 邢家骧. 131I 治疗甲状腺功能亢进症的进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2013, 12(2): 94-97.
- [29] 蔡敏, 等. 131I 对 Graves 病患者甲状腺细胞凋亡的影响[J]. 中华核医学杂志, 2011, 31(1): 54-57.
- [30] Chawla, M. and Bal, C.S. (2008) Four Cases of Coexistent Thyrotoxicosis and Jaundice: Results of Radioiodine Treat-

- ment and a Brief Review. *Thyroid*, **18**, 289-292. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0123>
- [31] 邢家骝, 丁勇, 方毅. (131)I治疗甲状腺功能亢进症的进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(4): 265-268.
- [32] 邱明才. 甲状腺功能亢进症治疗的反思[J]. 中华医学杂志, 2002(3): 7-8.
- [33] 王家丽, 周蓉, 万明, 田培志. 甲基强的松龙成功治疗重症 Graves 病伴肝损害(附 4 例临床分析) [J]. 华西医学, 2007, 22(4): 847-847.
- [34] Hasan, M.K., Tierney, W.M. and Baker, M.Z. (2004) Severe Cholestatic Jaundice in Hyperthyroidism after Treatment with 131-Iodine. *The American Journal of the Medical Sciences*, **328**, 348-350. [https://doi.org/10.1016/S0002-9629\(15\)33945-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9629(15)33945-8)
- [35] Haddaden, M., et al. (2021) Cholestatic Hepatitis in Graves' Disease: A Diagnostic Challenge. *ACG Case Reports Journal*, **8**, e00526. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000526>
- [36] 裴玲琪. 甲状腺功能亢进症合并肝损伤的病因诊断及治疗进展[J]. 海南医学, 2022, 33(7): 922-925.
- [37] 闫瑞红, 周振虎, 张玉芳, 左书耀. 131I 与 131I 联合保肝药物治疗 Graves 甲亢合并肝损害的疗效比较[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2012, 32(4): 269-272.
- [38] 陆永经, 莫海花, 邱志兴. 比较 131I 及 131I 联合保肝药物治疗 Graves 甲状腺功能亢进症合并肝功能损害的效果分析[J]. 中国医药指南, 2014(8): 49.