

# 甲状腺功能亢进症合并肝损伤的病因诊断及治疗进展

裴玲琪 综述 周怡宏,林世德 审校

遵义医科大学附属医院感染科,贵州 遵义 563000

**【摘要】** 甲状腺功能亢进症合并肝损伤在临幊上较常见,肝损伤的病因、发病机制及临幊表现复杂。高水平甲状腺素、抗甲状腺药物及合并其他肝脏疾病可通过不同机制引起肝损伤,临幊上表现为不同程度肝损伤,极个别患者可进展为肝衰竭及生命。但临幊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。本文对甲状腺功能亢进症合并肝损伤患者的临幊特征、诊断及治疗进行综述,以期帮助临幊医生提高关于甲状腺功能亢进症合并肝损伤患者的处理水平。

**【关键词】** 甲状腺功能亢进症;肝损伤;临幊特征;诊断;治疗

**【中图分类号】** R581.1   **【文献标识码】** A   **【文章编号】** 1003—6350(2022)07—0922—04

**Diagnosis and treatment of patients with hyperthyroidism and liver injury.** PEI Ling-qi, ZHOU Yi-hong, LIN Shi-de. Department of Infectious Disease, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA

**【Abstract】** Patients with hyperthyroidism and liver injury are common in clinic practice. The etiology, pathogenesis and clinical manifestations of liver injury are complex. High levels of thyroid hormones, antithyroid drugs, and other liver diseases can cause liver damage through different mechanisms. Clinically, liver damage is manifested in varying degrees, and very few patients can progress to life-threatening liver failure. But it is difficult to diagnose the cause of liver injury in patients with hyperthyroidism, and there is a lack of effective treatment methods. This article reviews the clinical features, diagnosis and treatment of patients with hyperthyroidism and liver injury, in order to help clinicians improve the management of patients with hyperthyroidism and liver injury.

**【Key words】** Hyperthyroidism; Liver injury; Clinical features; Diagnosis; Treatment

甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism,简称甲亢)是临幊上较为常见的内分泌性疾病,主要是由于甲状腺合成过多甲状腺激素而导致机体代谢亢进和交感神经兴奋,进而引起消瘦、食欲亢进、心悸、易激动、腹泻等临床症状的综合征<sup>[1]</sup>,其病因包括弥漫性毒性甲状腺肿(graves disease, GD)、结节性毒性甲状腺肿和甲状腺自主高功能腺瘤等。甲亢患者合并肝损伤在临幊上较常见,但其肝损伤的病因较复杂,首先,甲亢患者高水平甲状腺激素可损伤多个器官系统,其中肝损伤表现为肝功能异常、肝肿大,被称为甲状腺功能亢进症性肝病;其次,抗甲状腺药物也可导致药物性肝损伤,其临床表现可从无症状肝炎到肝衰竭<sup>[2-5]</sup>。另外,甲亢患者还可合并其他肝脏疾病,其中自身免疫性疾病及病毒性肝炎较多见。甲亢的治疗方法包括抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATDs)、手术、<sup>131</sup>I治疗,然而当甲亢患者合并重度肝损伤或肝衰竭时,甲亢治疗方案的选择具有难度。目前国内外对甲亢合并肝损伤的病因诊断及治疗尚无统一指导意见,本文围绕甲亢合并肝损伤的临幊特点及其诊疗方案作一综述,旨在帮助临幊医生提高对甲亢合并肝损伤患者的诊治水平。

## 1 甲状腺功能亢进症合并肝损伤的临幊特征

### 1.1 甲状腺功能亢进症性肝病 自 1874 年首次

报道了一例突眼性甲状腺肿合并心脏病和黄疸的致命病例之后,大量研究证实肝脏是甲状腺激素作用的一个重要靶点<sup>[6]</sup>。甲亢导致肝损伤的发生率为 15%~76%<sup>[7]</sup>,其中约 64% 的患者血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)升高,16.8%~62% 的患者谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)升高,37% 的患者丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高,27% 的患者门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)升高<sup>[6-7]</sup>。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<sup>[7]</sup>。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<sup>[6-9]</sup>。然而,SUZUKI 等<sup>[10]</sup>发现甲状腺激素水平与总胆红素(total bilirubin, TBIL)或 ALT 升高的严重程度没有相关性;WAFA 等<sup>[7]</sup>发现甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)和胆红素水平之间存在显著的正相关关系,提示甲状腺功能亢进对肝脏的间接影响可能比激素的直接作用更大,也可能与自身免疫机制有关。

基金项目:国家自然科学基金(编号:81860114)

通讯作者:林世德,教授,主任医师,E-mail:linshide6@hotmail.com

**1.2 抗甲状腺药物相关肝损伤** 常用的ATDs包括硫脲类的丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)和咪唑类的甲巯咪唑(methimazole, MMI),均是临幊上治疗甲亢的一线药物,主要通过抑制甲状腺激素的生物合成或减少T4到T3的转化发挥作用<sup>[1]</sup>。大量研究表明肝损害是ATDs常见的副作用之一<sup>[2]</sup>,通常发生在治疗后12周内<sup>[3]</sup>,其发生率为0.1%~0.2%<sup>[1]</sup>。研究发现,PTU与MMI引起肝损伤的机制及临床表现存在差异,首先,MMI的不良反应大多具有剂量依赖性,通过降低剂量可减少不良反应的发生,而PTU的肝毒性却与剂量无关<sup>[5,14]</sup>;其次,MMI导致肝损伤的发生率较高<sup>[5]</sup>,但PTU诱导的肝损伤通常更严重<sup>[6,10]</sup>,有报道PTU相关严重肝毒性患者的死亡率可以达到25%,而MMI相关肝毒性目前尚无致死的案例<sup>[6]</sup>。另外,药物性肝炎按肝损伤特点分为肝细胞型损伤型、胆汁淤积型和混合型<sup>[15]</sup>,既往研究发现MMI常引起胆汁淤积型肝损伤,PTU主要引起肝细胞型损伤<sup>[2-3,13-14]</sup>。两类抗甲状腺药物导致肝损伤的临床表现不同可能与其作用机制不同有关<sup>[16]</sup>,同时有案例表明MMI和PTU存在交叉过敏反应<sup>[13]</sup>,这表明两者肝损伤作用机制也可能存在共性,迄今发现反应性代谢产物的形成、氧化应激诱导、细胞内靶点功能障碍、免疫介导及遗传因素的易感性等因素均与MMI及PTU引起的肝损伤相关<sup>[17-19]</sup>。

**1.3 合并其他肝脏基础疾病** 甲亢属于一种自身免疫性疾病,一些学者发现甲亢伴肝功能障碍患者的促甲状腺激素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb)水平较高<sup>[8-9]</sup>,这可能与肝细胞表面有TRAb的表达有关,其可刺激肝细胞内环磷酸腺苷含量增加,诱导自身免疫紊乱导致肝功能受损<sup>[9]</sup>。有研究发现,甲状腺疾病的发牛常与原发性硬化性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)相关。PBC特点是胆道上皮细胞的进行性炎症损伤,胆道相关酶升高和抗线粒体抗体阳性<sup>[20]</sup>。据报道,PBC合并自身免疫性疾病的概率高达61.1%,PBC患者中甲状腺疾病的患病率为7.24%~14.4%<sup>[21]</sup>。FLOREANI等<sup>[21]</sup>通过分析1297例PBC合并甲状腺疾病的患者后发现PBC合并甲状腺功能亢进症(GD和多结节性毒性甲状腺肿)占24.5%,合并桥本甲状腺炎占62.6%。其次,有研究发现GD患者中自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的发生率约10%<sup>[22]</sup>。AIH是一种自身免疫性慢性活动性肝炎,伴有转氨酶升高、血清免疫球蛋白G(serum immunoglobulin G, IgG)水平、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)和平滑肌抗体(smooth muscle antibodies, SMA)阳性<sup>[20]</sup>,组织学表现为门静脉周围肝炎,在实验室检测中,AIH患者的转氨酶升高比胆红素和ALP异常更显著<sup>[23]</sup>。另外,有报道肝炎病毒感染也可能并发甲状腺疾病。HONG等<sup>[24]</sup>报道了一例没有甲状腺疾病基础病史的患者感染甲型肝炎病毒感染并发了GD。CUI

等<sup>[25]</sup>还报道了一例急性乙型肝炎病毒感染并发GD的患者。SHEN等<sup>[26]</sup>通过荟萃分析发现慢性HCV感染可能是甲状腺功能障碍的独立危险因素。故当甲亢合并肝功异常时,应全方面考虑肝损伤的病因。

## 2 甲状腺功能亢进症合并肝损伤的鉴别

由于甲亢合并肝损伤患者肝损伤的病因复杂,可能为多种因素共同的作用结果,给临幊医生及时确定甲亢患者肝损伤的病因带来极大的挑战。

甲亢合并肝损伤患者多在使用ATDs治疗过程中出现肝损伤,这时确定肝损伤的病因尤其困难,由于甲状腺功能亢进症性肝病和血清甲状腺素水平并不直接相关,不能以甲状腺素水平判断是否为甲状腺功能亢进症性肝病。在甲亢患者中确定是否有药物性肝损伤也非常困难,理论上药物性肝损伤当再次用药时肝损害再次出现可以做出明确的诊断,但重复用药是危险的和不切实际的。ROUSER-UCLAF因果关系评估法(RUCAM量表)<sup>[27]</sup>是确定药物引起肝毒性因果关系的诊断评分系统,但其评分标准界定较模糊,临幊上药物性肝损伤与用药关系隐蔽,而且是排除性诊断,故RUCAM评分评估抗甲状腺药物引起的肝损害可能不准确。赵荣荣等<sup>[28]</sup>报道的一例患者入院前长期服用抗甲状腺药物,RUCAM评分为7分,考虑抗甲状腺药物引起的肝损害后予以停药及保肝治疗,肝功较前虽有恢复,但恶心、乏力、皮肤黏膜黄染等临床症状未见明显缓解,后在保肝的基础上予以适量抗甲状腺药物治疗后症状得到缓解。ZENG等<sup>[13]</sup>报道一例MMI治疗甲状腺功能亢进症后出现严重胆汁淤积的患者也阐明了甲亢相关肝损害的多种因果关系,其肝损害为甲状腺功能亢进症和抗甲状腺药物的共同作用。

因此,临幊上对甲亢患者合并肝损伤的病因诊断应结合患者甲状腺功能亢进发病时间、用药种类及时间、是否合并其他肝病、自身免疫性疾病等情况综合考虑<sup>[13,28-29]</sup>,采用如图1所示的流程图仔细排查,在诊断过程中需特别注意肝损害可能是多种病因的共同作用。

## 3 甲状腺功能亢进症合并肝损伤的治疗

当甲亢合并肝损伤时,同时保肝治疗和快速控制甲状腺毒症是治疗成功的关键。然而当肝损伤病因不明确或存在多种病因时,在控制甲状腺功能亢进及保肝治疗方法的选择上具有难度,尤其是伴有重度肝损伤或肝衰竭时治疗变得更加棘手。

**3.1 抗甲状腺药物** 大部分甲状腺功能亢进症性肝病患者的肝功能损伤较轻,经抗甲状腺药物治疗后肝功和甲状腺功能可得到明显改善,故大多数认为抗甲状腺药物是治疗甲亢患者最常见的方法。由于大多数甲亢患者是在ATDs治疗过程中发现肝功能损伤,在这类患者明确其肝损伤是甲状腺功能亢进症性肝病还是药物性肝损伤很困难,给临幊治疗带来了很大的难度。LIAW等<sup>[30]</sup>认为对于无高胆红素血症和肝

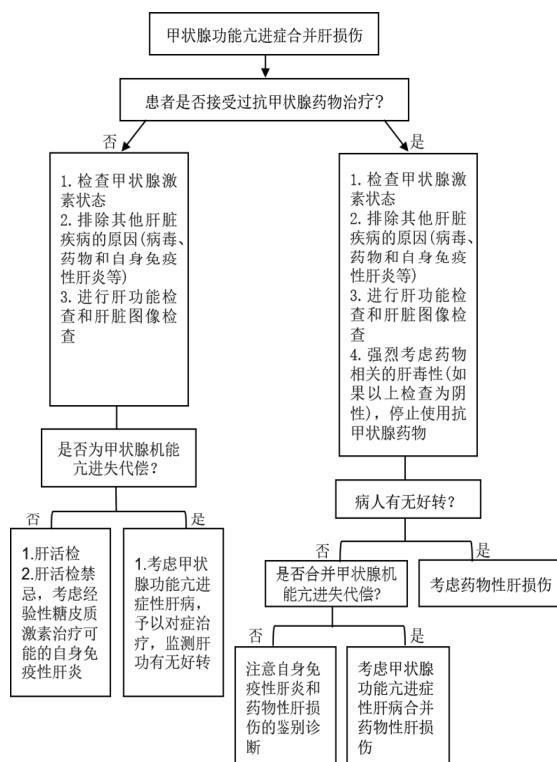


图1 甲状腺功能亢进症合并肝损伤的诊断流程图

损伤无症状的患者,抗甲状腺药物治疗可继续谨慎进行。KUBOTA 等<sup>[31]</sup>认为甲亢患者开始 ATDs 治疗后,AST 和 ALT 的升高可能不是 ATDs 的副作用,而是由甲状腺功能的改变引起的,在 ALT 小于 150 IU/L 的患者中,ATDs 仍可持续。然而,在严重肝损伤的情况下继续使用 ATDs 是危险的,存在致命的药物性肝损伤风险,应及时停用抗甲状腺药物。另外有研究发现 PTU 和 MMI 之间存在可能的交叉反应,因此换药也存在一定的风险。有研究发现 ATDs 药物联合糖皮质激素治疗甲状腺功能亢进症性肝损伤安全高效<sup>[32]</sup>。这可能与甲亢是一种自身免疫性疾病有关,激素可抑制免疫反应,且糖皮质激素可抑制 T4 向 T3 转化,减少甲状腺激素的合成与释放,还可减少甲状腺激素的肠肝循环,有助于甲状腺激素的代谢。同时,在甲亢合并肝损伤患者可能存在肾上腺皮质激素相对不足,亦为糖皮质激素使用指征<sup>[33]</sup>。但是近年来不断有在 Graves 眼病患者中大剂量使用甲基泼尼松龙(methylprednisolone, MP)后出现肝损伤的病例报道<sup>[34-35]</sup>,其认为可能与 MP 短暂免疫抑制,随后免疫重建,激活宿主的自身免疫样反应有关。根据全球药物不良反应监测网 MP 相关肝损伤患病率约为 1%,且迄今报道的所有病例都在 6 个月内发生,且为高剂量使用 MP(最多 31 d 内用了至少 2 000 mg)导致的肝损伤<sup>[32]</sup>。故当大剂量使用 MP 治疗甲亢时需密切监测肝功能。

3.2 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<sup>[36]</sup>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。

3.3  $^{131}\text{I}$  放射治疗 放射免疫疗法(radioimmuno-therapy, RIT)是甲亢合并肝功能损伤患者的有效治疗方法<sup>[8]</sup>。WANG 等<sup>[8]</sup>通过观察 1 552 例甲亢患者经  $^{131}\text{I}$  治疗的疗效及肝损伤的转归,发现首次  $^{131}\text{I}$  治疗后甲亢治愈率为 72.6%,甲亢治愈组约 90.8% 的患者肝功能恢复正常,未治愈组肝功能障碍缓解率仅为 41.8%。DING 等<sup>[37]</sup>也报道了重症甲亢并发严重黄疸 5 例患者经  $^{131}\text{I}$  治疗后黄疸均迅速得到控制且远期效果好。肝组织对辐射不敏感,超过 3 000 cGy 的辐射吸收剂量才会引起肝炎,在治疗甲亢时,肝脏吸收的辐射剂量小于 10 cGy,故肝细胞在  $^{131}\text{I}$  的辐射下是安全的<sup>[38]</sup>。但  $^{131}\text{I}$  可使原来甲状腺滤泡内的大量甲状腺素迅速入血,可引起甲状腺危象及进一步加重肝损害。因此,部分学者强调  $^{131}\text{I}$  治疗应多次小剂量给予,直到肝功能恢复正常,但这在临床实践中很难实现,且不利于肝脏、甲状腺功能的及时恢复。人工肝治疗可为甲亢合并重度肝损伤患者  $^{131}\text{I}$  治疗创造合适时机。ZHANG 等<sup>[38]</sup>对 116 例甲亢合并重度肝损害患者的回顾性研究表明人工肝支持系统可快速改善肝功能和甲状腺功能,提高  $^{131}\text{I}$  治疗的安全性。DING 等<sup>[39]</sup>对 345 例难治性重症甲亢患者治疗前予以血浆置换、保肝等支持性治疗,在  $^{131}\text{I}$  治疗后未观察到病情恶化及甲状腺风暴反应,说明通过支持性治疗,  $^{131}\text{I}$  治疗不经 ATDs 预处理的难治性重症甲亢患者是安全有效的。因此,当甲亢患者合并重度肝损伤且考虑合并药物性肝损害时,常常禁忌 ATDs 或手术治疗,  $^{131}\text{I}$  治疗是这类患者的另一种选择。

4 结语

总之，甲状腺功能亢进症合并肝损伤较常见，在诊治过程中应全面考虑引起肝损害的各种因素，根据肝损伤病因来确定治疗方案。然而有时可能很难明确病因，需要采用同时控制甲状腺毒症及保肝治疗的方案。甲状腺功能亢进症合并重度肝损伤患者，可予以血浆置换及激素等对症支持治疗暂时改善肝功能，择期予以<sup>131</sup>I治疗。但目前尚无统一的治疗指南，应结合临床资料评估患者的身体状况，且结合患者的意愿选择治疗方案，从而降低死亡率。

参考文献

- [1] MALESPIN M, NASSRI A. Endocrine diseases and the liver: an update [J]. Clin Liver Dis, 2019, 23(2): 233-246.
  - [2] ZOU H, JIN L, WANG LR, et al. Methimazole-induced cholestatic hepatitis: two cases report and literature review [J]. Oncotarget, 2016, 7(4): 5088-5091.
  - [3] YANG J, LI LF, XU Q, et al. Analysis of 90 cases of antithyroid

- drug-induced severe hepatotoxicity over 13 years in China [J]. Thyroid, 2015, 25(3): 278-283.
- [4] CHOU C, WONG RJ, HIGGINS JP, et al. Acute liver failure: a potential complication of antithyroid medication use [J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(7): 1924-1927.
- [5] WANG MT, LEE WJ, HUANG TY, et al. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study [J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 78(3): 619-629.
- [6] PIANTANIDA E, IPPOLITO S, GALLO D, et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice [J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(7):885-899.
- [7] WAFA B, FATEH H, MOUNA E, et al. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction: Report of 17 cases [J]. JGH Open, 2020, 4(5): 876-879.
- [8] WANG RF, TAN J, ZHANG GZ, et al. Risk factors of hepatic dysfunction in patients with Graves' hyperthyroidism and the efficacy of (131) iodine treatment [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(5): e6035.
- [9] HE K, HU Y, XU XH, et al. Hepatic dysfunction related to thyrotropin receptor antibody in patients with Graves' disease [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2014, 122(6): 368-372.
- [10] SUZUKI N, NOH JY, HIRUMA M, et al. Analysis of antithyroid drug-induced severe liver injury in 18 558 newly diagnosed patients with Graves' disease in Japan [J]. Thyroid, 2019, 29(10): 1390-1398.
- [11] MANNA D, ROY G, MUGESH G. Antithyroid drugs and their analogues: synthesis, structure, and mechanism of action [J]. Acc Chem Res, 2013, 46(11): 2706-2715.
- [12] KAHALY GJ, BARTALENA L, HEGEDÜS L, et al. 2018 European thyroid association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism [J]. Eur Thyroid J, 2018, 7(4): 167-186.
- [13] ZENG BM, YUAN L, CHU J, et al. Challenges in early identification of causes and treatment of cholestasis in patients with hyperthyroidism: a case report and literature review [J]. J Int Med Res, 2020, 48 (3): 300060519891018.
- [14] ROSS DS, BURCH HB, COOPER DS, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis [J]. Thyroid, 2016, 26(10): 1343-1421.
- [15] CHALASANI N, FONTANA RJ, BONKOVSKY HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States [J]. Gastroenterology, 2008, 135(6): 1924-1934.
- [16] 王玉霞, 都健. 抗甲状腺药物肝损伤临床诊治进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 135-138.
- [17] TANAKA Y, UCHIDA T, YAMAGUCHI H, et al. Fulminant hepatitis and elevated levels of sIL-2R in thyroid storm [J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2019, 2019: 19-78.
- [18] HEIDARI R, NIKNAHAD H, JAMSHIDZADEH A, et al. An overview on the proposed mechanisms of antithyroid drugs-induced liver injury [J]. Advanced Pharmaceutical Bulletin, 2015, 5(1): 1-11.
- [19] LI X, YANG J, JIN S, et al. Mechanistic examination of methimazole-induced hepatotoxicity in patients with Grave's disease: a metabolomic approach [J]. Arch Toxicol, 2020, 94(1): 231-244.
- [20] KOYAMADA R, HIGUCHI T, KITADA A, et al. Association of primary biliary cirrhosis autoimmune hepatitis overlap syndrome with immune thrombocytopenia and Graves' disease [J]. Intern Med, 2015, 54(16): 2013-2016.
- [21] FLOREANI A, MANGINI C, REIG A, et al. Thyroid dysfunction in primary biliary cholangitis: a comparative study at two European centers [J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(1): 114-119.
- [22] BHUYAN AK, SARMA D, KAIMAL SAIKIA U, et al. Grave's disease with severe hepatic dysfunction: a diagnostic and therapeutic challenge [J]. Case Rep Med, 2014, 2014: 790458.
- [23] JHEE JH, KIM HJ, KANG W, et al. A case of autoimmune hepatitis combined with Graves' disease [J]. Korean J Gastroenterol, 2015, 65 (1): 48-51.
- [24] HONG SE, CHOO JW, LIM SK, et al. A case of Graves' disease accompanied with acute hepatitis a virus infection [J]. Korean J Gastroenterol, 2018, 71(6): 354-358.
- [25] CUI W, DENG B, WANG W, et al. Graves' hyperthyroidism accompanied with acute hepatitis B virus infection: an extrahepatic manifestation? [J]. Virol J, 2016, 13:80.
- [26] SHEN Y, WANG XL, XIE JP, et al. Thyroid disturbance in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2016, 25(2): 227-234.
- [27] CHALASANI NP, HAYASHI PH, BONKOVSKY HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(7): 950-967.
- [28] 赵荣荣, 邓永东. 特殊的Graves病甲状腺功能亢进性肝损伤1例 [J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(9): 698-699.
- [29] DE CAMPOS MAZO DF, DE VASCONCELOS GB, PEREIRA MA, et al. Clinical spectrum and therapeutic approach to hepatocellular injury in patients with hyperthyroidism [J]. Clin Exp Gastroenterol, 2013, 6: 9-17.
- [30] LIAW YF, HUANG MJ, FAN KD, et al. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. A cohort study [J]. Ann Intern Med, 1993, 118(6): 424-428.
- [31] KUBOTA S, AMINO N, MATSUMOTO Y, et al. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by Graves' disease and painless thyroiditis [J]. Thyroid, 2008, 18(3): 283-287.
- [32] ABRAMAVICIUS S, VELICKIENE D, KADUSEVICIUS E. Methimazole-induced liver injury overshadowed by methylprednisolone pulse therapy: Case report [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(39): e8159.
- [33] CHIHA M, SAMARASINGHE S, KABAKER A. Thyroid storm: an updated review [J]. J Intensive Care Med, 2015, 30(3): 131-140.
- [34] ZOUBEK ME, PINAZO-BANDERA J, ORTEGA-ALONSO A, et al. Liver injury after methylprednisolone pulses: A disputable cause of hepatotoxicity. A case series and literature review [J]. United European Gastroenterol J, 2019, 7(6): 825-837.
- [35] MOLETI M, GIUFFRIDA G, STURNILO G, et al. Acute liver damage following intravenous glucocorticoid treatment for Graves' ophthalmopathy [J]. Endocrine, 2016, 54(1): 259-268.
- [36] HADDADEN M, HANNA A, ODISH F, et al. Cholestatic hepatitis in Graves' disease: a diagnostic challenge [J]. ACG Case Rep J, 2021, 8 (1): e00526.
- [37] DING Y, XING J, QIU Z, et al. Radioactive iodine therapy without recent antithyroid drug pretreatment for hyperthyroidism complicated by severe hyperbilirubinemia due to hepatic dysfunction: experience of a Chinese medical center [J]. Endocr Pract, 2016, 22(2): 173-179.
- [38] ZHANG Q, GUAN Y, XIANG T, et al. Combination of molecular adsorbent recirculating system and radioiodine for the treatment of concurrent hyperthyroidism and severe liver dysfunction: a retrospective cohort study [J]. Endocr Pract, 2017, 23(2): 141-148.
- [39] DING Y, XING J, FANG Y, et al. 131I therapy for 345 patients with refractory severe hyperthyroidism: Without antithyroid drug pretreatment [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2016, 241(3): 290-295.

(收稿日期:2021-11-08)