

激素联合甲巯咪唑治疗甲亢危象伴 乙肝肝衰竭 1 例

宋晓钰^{1,2}, 李倩², 王璐璐², 王鑫², 董振华², 逢曙光^{1,2}

(1.山东大学, 山东 济南 250100; 2.山东第一医科大学附属中心医院内分泌科, 山东 济南 250013)

摘要: **目的** 探讨甲亢合并肝损害患者的治疗方法,特别是当甲状腺危象同时合并乙肝及肝衰竭时,药物有效性及安全性的临床实践依据。**方法** 报道1例甲亢合并未控制的慢乙肝肝衰竭患者,详细描述其治疗过程,包括保肝降酶、人工肝血液净化以及抗病毒治疗,以及在并发甲亢危象后应用糖皮质激素联合甲巯咪唑治疗。**结果** 患者入院时丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)为534.6 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)为597.3 U/L,国际标准化比值(international normalized ratio, INR)为1.92,凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)为30.7%。经过保肝降酶、人工肝血液净化治疗后,INR为1.94,PTA为30.1%。此时,患者并发甲亢危象,在抗病毒治疗的同时,使用了糖皮质激素联合甲巯咪唑进行治疗。治疗后,患者的ALT为73.3 U/L,AST为58.2 U/L,INR为1.26,PTA为70.9%。**结论** 对于甲亢导致的肝衰竭,应用甲巯咪唑不是禁忌证,治疗甲亢原发病比保肝对症支持治疗对肝功能的恢复更有力;甲状腺危象合并乙肝和肝衰竭时,在抗乙肝病毒的同时加用糖皮质激素能有效改善甲亢和肝损伤。

关键词: 甲状腺功能亢进;甲状腺危象;乙型病毒性肝炎;肝衰竭;甲巯咪唑

中图分类号:R581.5

文献标志码:A

Hormones combined with methimazole in the treatment of thyroid crisis with hepatitis B and liver failure: a case report

SONG Xiaoyu^{1,2}, LI Qian², WANG Lulu², WANG Xin², DONG Zhenhua², PANG Shuguang^{1,2}

(1. Shandong University, Jinan 250100, Shandong, China; 2. Department of Endocrinology, Jinan Central Hospital, Shandong First Medical University, Jinan 250013, Shandong, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical basis of drug effectiveness and safety in the treatment of hyperthyroidism complicated with liver damage, especially in cases of thyroid crisis with hepatitis B and liver failure. **Methods** A case of hepatic failure complicated with hyperthyroidism with uncontrolled chronic hepatitis B was reported. The course of treatment was described, including hepatoprotective, enzyme-lowering treatment, artificial liver blood purification, antiviral therapy, and glucocorticoid combined with methimazole therapy after thyroid crisis. **Results** At admission, the patient's alanine aminotransferase (ALT) was 534.6 U/L, aspartate aminotransferase (AST) was 597.3 U/L, international normalized ratio (INR) was 1.92, and prothrombin activity (PTA) was 30.7%. After hepatoprotective, enzyme-lowering treatment, the INR was 1.94, and PTA was 30.1%. At this time, thyroid crisis occurred, which was dealt with glucocorticoid and methimazole along with antiviral therapy. After treatment, the ALT was 73.3 U/L, AST was 58.2 U/L, INR was 1.26, and PTA was 70.9%. **Conclusion** For liver failure caused by hyperthyroidism, the use of methimazole is not contraindicated, since treatment of the primary disease of hyperthyroidism is more effective than supportive treatment of liver protection. In case of thyroid crisis complicated with hepatitis B and liver failure, glucocor-

收稿日期:2023-09-26

基金项目:国家自然科学基金(81400788);山东省医药卫生科技发展计划(2019WS076);山东省博士后基金(SDCX-ZG-202202004);济南市临床医学科技创新计划(202328040,201907039)

通信作者:逢曙光。E-mail:shuguangpang@163.com

董振华。E-mail:327515203@qq.com

ticoid can effectively improve hyperthyroidism and liver injury along with antiviral therapy.

Key words: Hyperthyroidism; Thyroid crisis; Hepatitis B; Liver failure; Methimazole

肝损害是甲状腺功能亢进(以下简称甲亢)常见的并发症。由于抑甲药物的肝损伤风险,合并肝损害的甲亢患者是否应用抗甲状腺激素类药物目前争议较大。甲状腺危象是甲亢最为严重的并发症之一,一旦确诊,应及早进行抢救治疗,主要治疗原则是抑制甲状腺激素的合成与释放、拮抗甲状腺激素在外周的作用及对症支持治疗^[1-3]。然而抑制甲状腺激素类药物在严重肝损伤时有应用禁忌,因此在甲亢危象合并重度肝损伤时治疗非常矛盾。另外,在甲亢危象时,糖皮质激素能够抑制外周组织中 T4 转化为 T3,从而阻断甲状腺激素的释放,降低周围组织对甲状腺激素的反应性^[4],但是当并未控制的乙肝病毒感染时,糖皮质激素可能会有诱导病毒再激活或爆发的风险,这使得治疗极其困难和矛盾,这些药物的有效性及安全性需要一定的临床实践依据。本文报道 1 例糖皮质激素联合甲巯咪唑治疗甲亢危象伴乙肝及肝衰竭的患者。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者,女,45 岁,因“发现体质量下降、心悸 4 个月,加重 1 个月余”就诊。患者近 4 个月无明显诱因出现进行性消瘦,伴多食,偶有心悸。起初未在意,院外未诊治。近 1 个月患者体质量进行性下降约 10 kg,伴纳差、心悸,耳鸣、听力减退、情绪易激动、手颤。黄色不成形大便,8~10 次/d。至我院内分泌门诊就诊,进行化验检查。血细胞分析:白细胞(white blood cell, WBC)为 $5.17 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(neutrophil percentage, N%)为 52.8%,血红蛋白(hemoglobin, HGB)为 100 g/L,血小板(platelet, PLT)为 $84 \times 10^9/L$ 。肝功分析:丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)为 534.6 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)为 597.3 U/L,γ-谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)为 70 U/L,白蛋白(albumin, ALB)为 31.7 g/L,总胆红素(total bilirubin, TBIL)为 $144.9 \mu\text{mol/L}$,直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)为 $121.4 \mu\text{mol/L}$,间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)为 $23.5 \mu\text{mol/L}$ 。甲状腺功能:促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) < 0.005 mIU/L,游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodo-

thyronine, FT3)为 32.44 pmol/L,游离甲状腺素(free thyroxine, FT4) > 100 pmol/L,甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)为 1 297 IU/mL,促甲状腺激素受体抗体(TSH receptor antibody, TRAb)为 17.28 IU/L,甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab) > 600 IU/mL。门诊以“甲状腺功能亢进(Graves 病)并肝损害”收住内分泌科病房。本研究获得了济南市中心医院伦理委员会批准(NO.2020-187-01)。

1.2 诊疗过程

患者既往无高血压病、糖尿病及脑血管病病史。否认肝炎、结核等传染病史及密切接触史。否认输血史、手术史、外伤史。近 1 个月月经未至。入院后体格检查示:体温 36.5 °C,脉搏 107 次/min,呼吸 20 次/min,血压 139/69 mmHg,身高 165 cm,体质量 60 kg, BMI 22.63。神志清,精神可,营养一般。全身皮肤轻度黄染,胸前区散在蜘蛛痣,浅表淋巴结未触及肿大,双耳听力减退。双眼睑无浮肿与下垂,巩膜黄染,角膜透明。甲状腺 II 度肿大,两侧对称,触诊无压痛,听诊右侧可闻及吹风样杂音。心前区无隆起及异常搏动,心界不大,心率 107 次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及明显病理性杂音。双肺底可及少许湿啰音。墨菲氏征阳性。双手震颤+。双下肢无水肿。初步诊断为:甲状腺功能亢进症(Graves 病)、肝损害原因待查、贫血、血小板减少症、胆囊炎。暂时予以低碘饮食、倍他乐克控制心率、多烯磷脂酰胆碱、异甘草酸酶、还原性谷胱甘肽等药物保肝、对症治疗。

患者入院第 3 天再次复查血示:乙肝病毒 DNA(hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid, HBV-DNA)为 2.6×10^6 IU/mL;血红蛋白、血小板进行性下降;转氨酶明显下降,胆红素有轻度上升趋势,国际标准化比值(international normalized ratio, INR) > 1.5,凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) < 40%,提示出现肝衰竭。因患者病情变化转入肝病科继续治疗,予以艾米替诺福韦抗病毒治疗,同时补充白蛋白、输注血浆,利尿、保肝降酶等治疗。分别于入院后第 8 天、第 11 天行血浆置换+双重血浆分子吸附系统(double plasma molecular adsorption system, DPMARS)治疗,入院后第 13 天复查血示肝酶及胆红素水平有所下降,但 INR、PTA 未见好转,仍提示存在肝衰竭。

入院第17天夜间,患者突然出现寒战发热,体温超过40℃,经消炎痛栓肛塞退热后夜间再次出现发热,体温达40℃,患者持续高热不退,且频繁解稀便(每天6次),情绪易激惹,胸闷,睡眠差。查体发现黄疸较前似有加深,面色潮红,双手震颤明显,甲亢危象评分大于45分,综合评估后予以地塞米松5mg肌注治疗。4h后患者体温、心率较前明显下降。24h后复查血提示胆红素明显好转(图1)。根据综合考虑,进行治疗方案的调整如下:普萘洛尔(口服,60mg,q6h),加用氢化可的松(口服,100mg,q8h),甲巯咪唑软膏、甲状腺皮肤处涂抹(1泵,bid)。患者炎症指标数值增高,胆道感染可能性存在,升级抗生素为美罗培南、静脉滴注(1.0g,q8h)。患者热退,心率逐渐降至80次/min,腹泻症状好转。7d后(入院第26天)复查血示肝

功转氨酶及胆红素稳定在正常值上限,INR及PTA均较前好转,血红蛋白、血小板水平逐渐上升,提示抗甲状腺激素药物外用涂抹治疗有效改善患者肝损害情况。根据患者对甲巯咪唑的良好反应,将甲巯咪唑乳膏改为小剂量甲巯咪唑口服(10mg,qd)。第32天患者病情好转,化验血示血细胞正常,INR、PTA恢复正常水平,嘱出院,门诊随访。出院6个月后患者于门诊复查HBV-DNA<50IU/mL,出院7个月后复查肝功、胆红素均正常,出院10个月甲功恢复正常(图1、表1)。

本文对患者入院后相关化验信息按照时间顺序进行呈现,并运用折线图呈现了患者肝功能及乙肝病毒DNA水平在各种治疗方案下随着时间的变化。

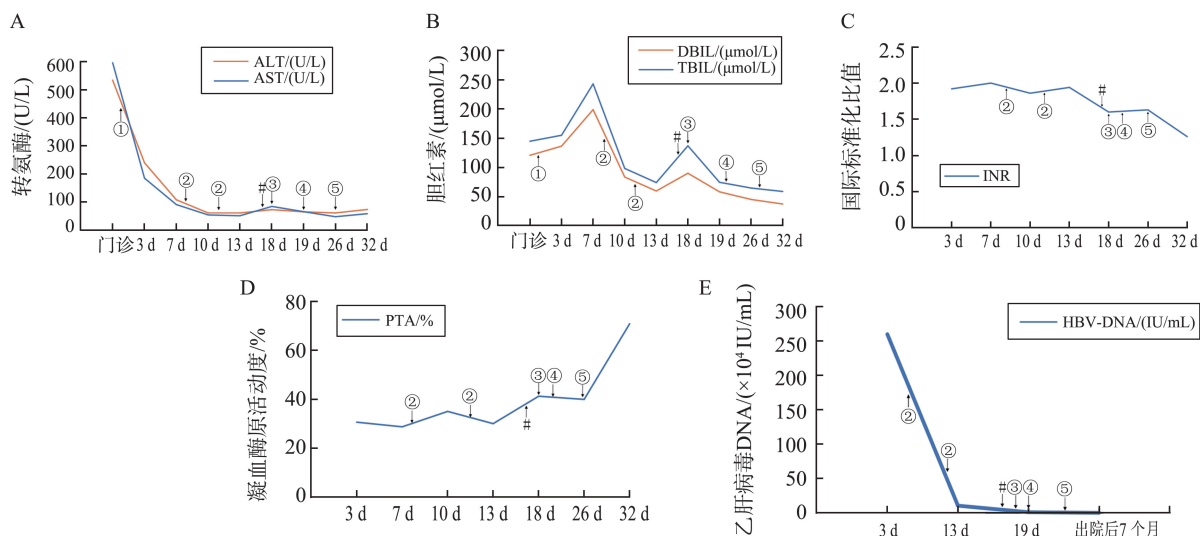


图1 不同治疗下患者肝功能指标的变化

A: 不同治疗下转氨酶水平的变化; B: 不同治疗下胆红素水平的变化; C: 不同治疗下INR水平的变化; D: 不同治疗下PTA水平的变化。①入院第2天保肝降酶治疗;②入院第8天、第11天先后两次人工肝治疗;③入院第18天肌注地塞米松5mg;④入院第19天氢化可的松100mg,q8h,甲巯咪唑软膏外用;⑤入院第26天甲巯咪唑10mg,qd口服。#入院第17天突发甲亢危象。

Figure 1 Changes of liver function indexes under different treatments

A: Changes in transaminase levels under different treatments; B: Changes in bilirubin levels under different treatments; C: Changes in INR levels with different treatments; D: Changes in PTA levels with different treatments. ① Hepatoprotective and enzyme-lowering treatment on the 2nd day of admission; ② Artificial liver treatment twice on the 8th and 11th days of admission; ③ Intramuscular dexamethasone 5mg on the 18th day of admission; ④ Hydrocortisone 100mg q8h and methimazole ointment for external application on the 19th day of admission; ⑤ Methimazole 10mg qd orally on the 26th day of admission. # Sudden hyperthyroidism crisis on the 17th day of admission.

表1 患者化验血结果
Table 1 Results of blood test

项目	门诊	入院后								出院后 7个月
		3d	7d	10d	13d	18d	19d	26d	32d	
血常规及炎症指标										
WBC/($\times 10^9/L$)	5.17	4.40	7.00	11.41	14.22	6.68	5.53	6.97	6.70	—
N/%	52.8	44.5	47.7	80.0	78.3	74.6	83.3	51.4	41.5	—
HGB/(g/L)	100	79	78	76	78	101	89	98	112	—

续表

项目	门诊	入院后								出院后 7 个月
		3 d	7 d	10 d	13 d	18 d	19 d	26 d	32 d	
PLT/($\times 10^9/L$)	84	59	79	72	63	66	54	80	91	—
CRP/(mg/L)	—	—	16.86	4.02	0.99	11.17	23.34	0.99	—	—
PCT/(ng/mL)	—	—	0.86	—	—	1.01	3.10	0.30	—	—
肝功能										
ALT/(U/L)	534.6	240.0	107.9	60.9	60.8	72.7	64.8	60.9	73.3	正常
AST/(U/L)	597.0	185.0	90.8	53.8	50.9	84.2	65.4	47.5	58.2	正常
GGT/(U/L)	70	43	29	30	35	34	34	70	71	正常
ALB/(g/L)	31.7	25.6	27.0	31.3	33.6	42.8	37.8	33.8	34.6	正常
TBIL/($\mu\text{mol/L}$)	145.0	155.2	243.0	98.6	74.4	137.2	74.9	65.1	59.2	正常
DBIL/($\mu\text{mol/L}$)	121.0	136.6	199.0	83.9	60.0	90.4	58.6	45.6	37.8	正常
血凝血常规										
PT/s	—	21.4	22.4	20.9	21.7	17.8	—	18.1	13.9	—
INR	—	1.92	2.00	1.86	1.94	1.60	—	1.63	1.26	—
PTA/%	—	30.7	28.8	35.1	30.1	41.3	—	40.0	70.9	—
乙型肝炎病毒系列										
HBV DNA/(IU/mL)	—	2.60×10^6	—	—	1.04×10^5	—	9.15×10^3	—	—	<50
HBsAg/(IU/mL)	—	138.84	—	—	—	—	—	—	—	—
HBeAg/(S/CO)	—	1 004.87	—	—	—	—	—	—	—	—
HBcAb/(S/CO)	—	8.47	—	—	—	—	—	—	—	—
甲状腺功能										
TSH/(mIU/L)	<0.005	—	—	—	—	—	<0.005	—	<0.005	<0.005
FT3/(pmol/L)	32.44	—	—	—	—	—	5.28	—	5.98	13.11
FT4/(pmol/L)	>100	—	—	—	—	—	>33.93	—	25.27	34.92
心功能										
BNP/(pg/mL)	—	—	—	1 449	1 122	905	—	1 076	317	—

注:中性粒细胞(neutrophil, N);C反应蛋白(C-reactive protein, CRP);降钙素原(procalcitonin, PCT);乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg);乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg);乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antibody, HBcAb);脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)。

2 讨论

甲状腺功能亢进是一种临床常见疾病,可引起一系列的并发症,如甲亢性心脏病、甲状腺毒性周期性麻痹、甲状腺危象、骨质疏松、生殖系统异常等^[5]。其中,甲状腺危象是甲亢最为严重的并发症之一,治疗困难,死亡率高。甲亢危象与甲亢未控制及机体处于应激状态导致甲亢病情突然加剧有关,其发病机制较为复杂,有研究认为主要与以下几个方面相关:①短时间内大量甲状腺激素释放入血;②应激状态所致肾上腺皮质功能衰竭;③应激状态下儿茶酚胺活性增强,与甲状腺激素的协同作用使机体代谢率进一步增加;④甲状腺在肝中清除率降低^[6-7]。

目前甲亢的治疗方法主要有3种,即抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATDs)、¹³¹I、手术治疗^[8]。

未控制的甲亢无法耐受手术治疗;¹³¹I治疗可导致甲状腺滤泡破坏而释放大量的甲状腺激素入血,使甲亢症状一过性加重,甚至会诱发甲状腺危象;口服抗甲状腺药物有诱发药物性肝损害风险^[9],特别是在病毒性肝炎肝损伤时使肝炎重症化^[10]。指南建议当肝脏转氨酶水平超出正常值5倍时应避免使用抑甲药物^[11],但也有文献指出应用甲巯咪唑可明显改善甲亢所致肝损伤^[12]。甲巯咪唑对肝脏的影响主要取决于肝损伤的原因。肝损伤的原因有很多,常见的有病毒性肝炎、脂肪肝、酒精性肝损伤、自身免疫性肝损伤、药物性肝损伤等^[13-16],此外,甲亢高代谢状态导致肝脏组织相对缺氧和营养不良,以及过量的甲状腺激素对肝脏的直接毒性作用^[17],亦可引起肝损伤,可表现为肝肿大、肝功能异常、黄疸,严重者进一步发展至肝硬化、肝衰竭等^[18]。血清ALT、GGT、TBIL等指标升高是目前判断肝损伤的主要实验室指标,在排除肾病、营养不良和血液系统

疾病的条件下,血清白蛋白水平降低、TBIL 升高和凝血功能下降均提示肝损伤较重^[19],当 INR ≥ 1.5 或 PTA $\leq 40\%$ 时往往提示出现肝衰竭^[20]。

本例患者入院时表现为甲亢合并未治疗的乙型肝炎病毒性肝炎及重度肝损害,肝损害原因不排除是甲亢和乙肝的共同作用。因考虑患者转氨酶水平超过正常上限 5 倍,并有报道发现甲硫咪唑会引起肝酶升高^[21],导致肝细胞型、胆汁淤积型及混合型肝损害^[22],故入院后暂未应用 ATD 类药物治疗甲亢。为避免激素类药物导致乙肝病毒再激活或爆发^[23],入院后暂未应用激素类药物。因患者出现肝衰竭,故转入肝病科予以护肝抗病毒治疗,期间口服艾米替诺福韦、行血浆置换、DPMARS 及对症治疗,患者肝衰竭未见好转。在此期间并未针对甲亢进行治疗,肝胆胰脾肾超声示有胆囊炎可能,未及时应用抗感染药物,因此,患者在甲亢未控制且存在感染诱因的条件下,出现甲状腺危象。因患者甲亢危象同时合并慢乙肝肝衰竭,肝衰竭原因仍不明确,糖皮质激素和抗甲状腺激素药物治疗药物均有禁忌,但是考虑患者慢乙肝入院后已应用抗病毒治疗,HBV-DNA 复制明显下降,糖皮质激素导致乙肝病毒爆发的机会小,而甲亢危象病情危重、死亡率高,综合评估后予以地塞米松 5 mg 肌注治疗。患者仅应用一次糖皮质激素后肝功明显好转,且应用地塞米松后 HBV-DNA 水平仍呈下降趋势,考虑肝衰竭原因为甲亢所致。甲硫咪唑乳膏局部涂抹可直接吸收入血,减少了肝脏的首关消除作用,对肝毒性小,适合有肝损害的甲亢患者,故将治疗方案改为:甲硫咪唑软膏、甲状腺皮肤处涂抹(1 泵, bid),普萘洛尔(口服, 60 mg, q6 h),氢化可的松、(口服, 100 mg, q8 h)。7 d 后患者症状明显好转,化验血结果示肝功能明显改善,于是将甲硫咪唑改为口服,最终患者肝功能恢复正常,病情好转出院。

对于甲亢合并肝损伤的治疗存在矛盾,主要分歧点在于应用何种治疗方式及治疗时机,张颖等^[12]曾报道 1 例甲亢危象合并肝衰竭的患者,应用丙硫氧嘧啶 200 mg,次日肝衰竭加重而死亡。刘思齐等^[24]曾报道 1 例甲亢所致肝损伤的患者,应用¹³¹I 治疗后导致肝衰竭而死亡,有文献指出甲硫咪唑会造成不同程度的肝损害^[21-22],但也有文献称激素联合甲硫咪唑治疗可以改善甲亢所致肝损伤^[12],且该患者合并乙型肝炎,激素类药物对于乙型肝炎的作用亦有争议, Yang 等^[25]报道了 4 例因口服强的松而导致乙肝病毒再激活的病例,其中 2 例因发展为暴发性肝炎而死亡。一项体外研究发

现,地塞米松通过诱导 HepG2.2.15 细胞的自噬作用刺激乙肝病毒复制和蛋白表达^[26]。但是糖皮质激素是治疗甲亢危象的关键药物,并且会明显改善甲亢所致肝衰竭^[27-28],所以,在使用糖皮质激素治疗甲亢危象合并乙肝病毒感染时,需要密切监测患者的肝功能和 HBV-DNA 水平。关于 HBV-DNA 水平在什么范围内可以使用糖皮质激素,以及应用糖皮质激素是否为治疗甲亢危象合并乙肝病毒感染未控制的相对禁忌证,目前几乎没有文献进行具体报道。本例患者在应用甲硫咪唑及糖皮质激素治疗期间,并未进一步加重肝损伤,患者的 HBV-DNA 水平在应用抗病毒药物后呈现持续下降的趋势,当降至 9.15×10^3 时,我们加用了氢化可的松(口服, 100 mg, q8 h),患者的乙肝病毒并没有再激活,而仍是持续下降状态。在甲状腺危象得以纠正后,患者肝功能逐渐恢复正常,血细胞水平恢复正常,HBV-DNA 出院后复查 < 50 IU/mL。提示患者肝衰竭、贫血和血小板下降均是由甲亢所致,因此,对于甲亢所致的肝损害应用抗甲状腺激素类药物及糖皮质激素治疗甲亢原发病比单纯保肝对症治疗疗效更佳。

本病例是极端少见情况,病情危重,死亡率高,无既往临床实践依据指导。通过本病例分析,我们认识到,当遇到甲亢合并肝损害的患者时,要分析肝损伤的原因,肝衰竭不是应用抑甲药物的禁忌证,甲亢导致的肝损伤治疗甲亢原发病比保肝对症支持治疗对肝功能的恢复更有力;乙肝合并甲亢在抗病毒同时应用糖皮质激素能有效改善甲亢和肝损伤,并不导致病毒复制的增加;在进行抗病毒、护肝降酶、人工肝支持治疗的同时,应积极预防感染,避免甲亢危象的发生。在应用抗甲状腺药物的同时进行护肝治疗并密切检测肝功指标,降低疾病死亡率。

参考文献:

- [1] Bourcier S, Coutrot M, Kimmoun A, et al. Thyroid storm in the ICU: a retrospective multicenter study[J]. Crit Care Med, 2020, 48(1): 83-90.
- [2] Lim SL, Wang K, Lui PL, et al. Crash landing of thyroid storm: a case report and review of the role of extra-corporeal systems [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12(3): 1-9.
- [3] De Almeida R, McCalmon S, Cabandugama PK. Clinical review and update on the management of thyroid storm [J]. Mo Med, 2022, 119(4): 366-371.
- [4] 冯琨, 赵凌斐, 李洋, 等. 糖皮质激素在甲状腺疾病治疗中的疗效和安全性评价[J]. 药品评价, 2015, 12(9): 20-23.

- FENG Kun, ZHAO Lingfei, LI Yang, et al. The efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of thyroid diseases [J]. *Drug Evaluation*, 2015, 12(9): 20-23.
- [5] De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism [J]. *Lancet*, 2016, 388(10): 906-918.
- [6] de Mul N, Damstra J, Nieveen van Dijkum EJM, et al. Risk of perioperative thyroid storm in hyperthyroid patients: a systematic review [J]. *Br J Anaesth*, 2021, 127(6): 879-889.
- [7] Ylli D, Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2019, 129(7-8): 526-534.
- [8] 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.
- [9] 崔永琪, 李静. 《中国甲状腺功能亢进和其他原因甲状腺毒症诊治指南》要点解读 [J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43(11): 881-883, 889.
- CUI Yongqi, LI Jing. Interpretation of key points in the Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis of Other Causes [J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2023, 43(11): 881-883, 889.
- [10] 朱惠敏, 张颖, 钟菊珍, 等. 甲亢合并慢性重型乙型肝炎的治疗 [J]. *岭南急诊医学杂志*, 2009, 14(4): 299-300.
- ZHU Huimin, ZHANG Ying, ZHONG Juzhen, et al. Therapy for hyperthyroidism complicated with chronic severe viral hepatitis type B [J]. *Lingnan Journal of Emergency Medicine*, 2009, 14(4): 299-300.
- [11] 关海霞. 2016 版美国甲状腺协会《甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南》解读: 诊断和内科治疗 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(5): 311-315.
- GUAN Haixia. Interpretation of 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: diagnosis and medical treatment [J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018, 38(5): 311-315.
- [12] 张颖, 朱惠敏, 吴嘉. 甲亢合并严重肝损的治疗策略分析 [J]. *中国医药科学*, 2018, 8(23): 31-34.
- ZHANG Ying, ZHU Huimin, WU Jia. Analysis on treatment strategy of hyperthyroidism combined with severe liver injury [J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2018, 8(23): 31-34.
- [13] Kubes P, Jenne C. Immune responses in the liver [J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36(3): 247-277.
- [14] Rocco A, Compare D, Angrisani D, et al. Alcoholic disease: liver and beyond [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(40): 14652-14659.
- [15] Kazankov K, Jørgensen SMD, Thomsen KL, et al. The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(3): 145-159.
- [16] Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury [J]. *Clin Med (Lond)*, 2016, 16(Suppl 6): s104-s109.
- [17] 裴玲琪, 周怡宏, 林世德. 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.
- PEI Lingqi, ZHOU Yihong, LIN Shide. Diagnosis and treatment of patients with hyperthyroidism and liver injury [J]. *Hainan Medical Journal*, 2022, 33(7): 922-925.
- [18] 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.
- [19] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(11): 1752-1769.
- Drug-induced Liver Disease Study Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the management of drug-induced liver injury [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2015, 31(11): 1752-1769.
- [20] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(1): 38-44.
- Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2018) [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2019, 35(1): 38-44.
- [21] Azizi F, Malboosbaf R. Safety of long-term antithyroid drug treatment? A systematic review [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(11): 1273-1283.
- [22] 贾晨雨. 甲亢性肝病及抗甲药所致肝损害的病例分析 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [23] Gonzalez SA, Perrillo RP. Hepatitis B virus reactivation in the setting of cancer chemotherapy and other immunosuppressive drug therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(Suppl 4(Suppl 4)): S306-S313.