

抗甲状腺药物所致肝损伤的研究进展

黄倩¹, 方坚¹, 阮梅¹, 夏磊¹, 李东良^{2*}

1. 福建中医药大学附属第三人民医院 肝胆科, 福建 福州 350108

2. 联勤保障部队第九〇〇医院 肝胆内科, 福建 福州 350025

摘要: 药物治疗是甲状腺功能亢进的主要治疗方法, 常用的抗甲状腺药物包括丙基硫氧嘧啶、甲巯咪唑及其前体药物卡比马唑。这些抗甲状腺药物可引起不同程度的肝损伤。虽然对抗甲状腺药物导致肝毒性的认识已超过70年, 但是近年来仍有一些新的报道和阐述。对常见抗甲状腺药物导致肝损伤的发生率、临床病理特点、作用机制以及预防等方面的研究进展进行综述和分析, 为临床安全、合理用药提供参考。

关键词: 甲状腺功能亢进症; 抗甲状腺药物; 药物性肝损伤; 甲巯咪唑; 卡比马唑; 丙基硫氧嘧啶

中图分类号: R965.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 05-0927-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.05.002

Research progress on liver injury caused by anti-thyroid drugs

HUANG Qian¹, FANG Jian¹, RUAN Mei¹, XIA Lei¹, LI Dongliang²

1. Department of Hepatobiliary Disease, The Third People's Hospital, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China

2. Department of Hepatobiliary Disease, The 900th Hospital of the Joint Service Support Force of the People's Liberation Army of China, Fuzhou 350025, China

Abstract: Pharmacotherapy is the main treatment for hyperthyroidism. The commonly used antithyroid agent include propylthiouracil, methimazole and its precursor, carbimazole. These antithyroid agent can cause varying degrees of liver damage. Although antithyroid agent hepatotoxicity has been recognized for more than 70 years, there are still some new reports and explanations in recent years. This article reviews and analyzes the research progress in the incidence, clinicopathological features, mechanism and prevention of liver injury caused by common antithyroid agent, to provide reference for clinical safety and rational drug use.

Key words: hyperthyroidism; antithyroid agent; drug-induced liver injury; methimazole; carbimazole; propylthiouracil

甲状腺功能亢进症(简称“甲亢”)治疗方式主要包括抗甲状腺药物、放射碘、外科手术。常用的抗甲状腺药物(ATD)包括丙基硫氧嘧啶、甲巯咪唑及其前体药物卡比马唑,其作用机制均是抑制甲状腺激素的合成和释放,降低甲状腺的高功能状态,缓解患者高代谢症状。这些ATD在治疗甲亢的过程中均可能引起不同程度的粒细胞减少或缺乏、肝损伤、抗中性粒细胞胞浆抗体阳性血管炎和致畸等不良反应或不安全事件。既往报道ATD诱导的肝毒性发生率为0.1%~0.2%^[1]。不同研究报道的

ATD导致的药物性肝损伤(DILI)发生率也有所差异,从0.03%到2.5%^[2-4]。

近年来由于甲亢发病逐年增加,使ATD应用增多,其引起的DILI引起重视。一般程度较轻的ATD不良反应,停药后常可以自行恢复,但也有少数患者发生严重的不良反应,甚至危及生命。其中重度DILI是造成致死性不良反应的重要原因之一。虽然临床对ATD导致肝毒性早有认识,但是近年来仍有一些新的报道和阐述,值得进一步全面总结分析,以指导临床合理用药。

收稿日期: 2024-04-02

基金项目: 福建省教育厅中青年教师教育科研项目(JAT210174)

第一作者: 黄倩,女,主治医师,研究方向为药物及病毒性肝损伤。E-mail:963771889@qq.com

*通信作者: 李东良,男,主任医师,博士生导师,研究方向肝胆疾病。E-mail:dongliangli93@163.com

1 ATD导致的DILI

日本1项回顾性研究^[3],针对18 558例新诊断首次使用ATD治疗Graves病患者进行分析发现,有14 271、4 287例患者分别接受了甲巯咪唑与丙基硫氧嘧啶治疗,其中198例(1.4%)和272例(6.3%)出现了重度DILI。发生DILI的时间为用药后30 d,97%患者在90 d内出现肝功能异常,极少部分也会在90 d后发生肝损伤。停药后有50%患者肝损伤恢复,肝损伤恢复的中位时间为28 d。

另1项中国台湾地区71 379例甲亢患者接受丙基硫氧嘧啶和甲巯咪唑/卡比马唑治疗的研究中,ATD相关肝损伤发病率分别为3.17千人年和1.19千人年,接受丙基硫氧嘧啶治疗的患者发生急性肝衰竭的风险明显高于甲巯咪唑/卡比马唑^[4]。而来自浙江医科大学的1项研究显示8 864例ATD治疗的甲亢患者中90例发生了严重肝损伤,ATD相关DILI发病率1.0%,但是丙基硫氧嘧啶和甲巯咪唑两组之间比较没有统计学差异^[5]。

丙基硫氧嘧啶在儿童患者中引起DILI的风险较甲巯咪唑和卡比马唑高,更易诱发重度DILI和药物性肝衰竭。丙基硫氧嘧啶相关的重度DILI发生率明显高于甲巯咪唑所致的DILI^[3],每2 000例接受丙基硫氧嘧啶治疗的儿童中就有1人发生丙基硫氧嘧啶相关的急性肝衰竭,目前还未见甲巯咪唑或卡比马唑引起患儿肝功能衰竭的报道^[6]。美国北卡罗来纳大学Russo MW等的研究显示在接受肝移植的儿童中,丙基硫氧嘧啶是导致肝功能衰竭的第3大常见药物,约占肝移植病例的10%。美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(AERS)在20年间,记录了22例与丙基硫氧嘧啶相关的严重肝功能衰竭,其中9例死亡,5例患者需要肝移植。因此,包括FDA、欧洲医药管理局(EMA)及英国医药和医疗监管机构(MHRA)在内的多家国际监管机构发布了与丙基硫氧嘧啶相关的肝功能衰竭风险警告。美国儿童内分泌学家协会强烈建议不要将丙基硫氧嘧啶作为甲亢的一线治疗药。

ATD所致肝损伤的发生率在不同的研究中存在较大的差异。这种差异可能与患者种族、社会经济情况、诊断标准、样本量、研究设计等因素有关,尤其是DILI临床表现的复杂性和实验室检查缺乏特异性,临床对ATD相关DILI的诊断十分困难。再加上甲亢患者本身也会出现丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)和 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)等肝功能指标异常^[7],因此很难确定与ATD

相关的DILI实际发生率。

2 甲巯咪唑和卡比马唑相关的肝损伤

2.1 作用特点

甲巯咪唑是临床最常用的咪唑类ATD,通过抑制甲状腺过氧化物酶,从而阻碍吸聚到甲状腺内碘化物的氧化及酪氨酸的耦联,阻碍甲状腺素(T₄)和三碘甲状腺原氨酸(T₃)的合成。卡比马唑也是咪唑类ATD,其进入体内后在血清中迅速转化为甲巯咪唑(10 mg的卡比马唑被代谢为约6 mg的甲巯咪唑),由于其在体内转化后才能发挥药理作用,因此起效相对缓慢,卡比马唑的作用机制、副作用和不良反应与甲巯咪唑基本相同。与丙基硫氧嘧啶相比,甲巯咪唑具有半衰期及作用时间长的优点,每日只需要口服1次,是目前首选的ATD。

2.2 临床表现

甲巯咪唑所致肝损伤与药物剂量相关,较少引起严重的肝损伤。严重程度从轻微的一过性血清转氨酶升高到重度的胆汁淤积性肝炎均有报道,因此,临床表现也存在较大的差异,轻度肝损伤的患者常无明显症状。病情较重的患者会出现乏力、食欲减退和周身不适,严重的患者还可出现黄疸、皮肤瘙痒、高度乏力等症状。虽然也曾报道过甲巯咪唑严重肝损伤致死的病例,但甲巯咪唑引起严重的肝损伤并不常见。多数患者及时停药后,症状和肝功能好转。出现症状的时间长短也不一,目前报道的从几天到5个月^[7]。

2.3 病理特点

甲巯咪唑引起的肝损伤病理类型有胆汁淤积型、坏死炎症型、肉芽肿型和脂肪变型,以胆汁淤积型最为常见^[8]。肝脏活检可见肝细胞弥漫性肿胀,胆管增生和胆栓形成。罕见与丙基硫氧嘧啶相似的肝细胞毒性病理表现。

2.4 发生机制

甲巯咪唑肝毒性机制尚不十分清楚,已有研究显示药物代谢酶基因多态性在甲巯咪唑致肝损伤中发挥重要的作用。细胞色素P450酶(CYP450)和黄素单加氧化酶(FMO)可以催化甲巯咪唑的代谢,这些药物代谢酶的多态性可能在甲巯咪唑引起的肝毒性中起作用。此外,葡萄糖醛酸的作用是促进甲巯咪唑排泄的重要代谢途径,二尿苷磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGTS)活性降低也会导致甲巯咪唑Ⅱ相代谢受损,增加甲巯咪唑致肝损伤发生的风险^[9]。

转运蛋白表达和其活性的改变可能会干扰药

物或胆汁酸的转运,也可能导致药物的肝毒性增加。例如:有研究报道有机阴离子转运多肽(OATP1B1)编码基因 $SLCO1B1^*1a$ 和 $SLCO1B1^*1b$ 单倍型与戈谢病(GD,即葡萄糖脑苷脂病,一种家族性糖脂代谢疾病)患者甲巯咪唑肝损伤相关^[10]。另外,乙二醛是甲巯咪唑的另一种反应性代谢物,也是细胞毒剂,具有诱导氧化应激和细胞功能障碍的能力。乙二醛解毒过程涉及乙醛酶的作用,是谷胱甘肽(GSH)所必需的过程。据报道,GSH耗竭的细胞和(或)肝脏对甲巯咪唑的不良反应敏感性增加,甲巯咪唑的反应性代谢产物(如 N -甲基硫脲和乙二醛)可能导致肝损伤,肝活检呈现典型胆汁淤积特征。然而,不能排除GSH对其他甲巯咪唑中间体的结合或失活作用导致肝损伤。甲巯咪唑所致肝损伤的确切反应代谢物和(或)其所占比例仍有待进一步研究。

此外,甲巯咪唑等ATD还能改变线粒体膜电位,导致肝细胞的线粒体损伤^[11]。甲巯咪唑对肝细胞线粒体的影响可能与其乙二醛等反应性代谢产物有关,乙二醛已被证明是线粒体毒素。甲巯咪唑诱导的GSH耗竭细胞线粒体损伤更为严重。甲巯咪唑诱导的细胞毒性伴随着活性氧(ROS)的形成、脂质过氧化和GSH储备库的耗竭。炎症和免疫系统在ATD致肝损伤中的作用也不容忽视。

2.5 治疗与预防

对甲巯咪唑所致DILI的治疗办法通常是停药,停药后大部分患者的肝功能会渐渐恢复正常,仅有少部分患者出现严重肝毒性,甚至肝衰竭,需要肝移植。没有足够的证据支持或反对服用ATD的患者需常规进行肝功能检测,但启动ATD治疗前应进行肝功能检测和评估,治疗初期对肝功能进行间断检测对预防和早期发现甲巯咪唑肝损伤是有益的。治疗过程中如果患者出现食欲不振、腹胀、乏力、眼黄、尿黄等肝损伤常见临床表现时及时检测肝功能。虽然潜在的肝脏基础疾病、轻度肝功能异常或两者兼而有之并不是甲巯咪唑的禁忌症,但是,对于基线转氨酶高于正常上限3~5倍的患者,尤其是胆红素升高的患者应避免使用甲巯咪唑抗甲状腺功能治疗。

3 丙基硫氧嘧啶相关的肝损伤

3.1 作用特点

丙基硫氧嘧啶(6-丙二硫氧嘧啶)是硫氧嘧啶类ATD,1947年上市至今已经在临床应用了80多年,在治疗甲亢方面发挥了重要作用。其作用时间较

短,通常每天给药2~3次,起始剂量为50~150 mg,每天3次,具体用量取决于甲亢的严重程度。丙基硫氧嘧啶诱导的肝损伤于1947年首次报道。与甲巯咪唑和卡比马唑常引起胆汁淤积型肝损伤不同,丙基硫氧嘧啶是以肝细胞性肝损伤为主要模式,与药物剂量无关^[5-6]。

3.2 临床表现

丙基硫氧嘧啶所致肝毒性临床表现多样,可表现为亚临床性和临床性肝损伤。多在开始治疗后几天到几周之内发生,最常见的症状是恶心、呕吐、黄疸和不适,严重的患者会导致肝衰竭;丙基硫氧嘧啶相关肝衰竭可在治疗过程中的任何阶段发生,但大多数报道是发生在丙基硫氧嘧啶治疗后早期阶段,开始治疗的几天到几周之内发生^[12],甚至有仅口服丙基硫氧嘧啶1次就发生了严重肝毒性的报道。亚临床肝损伤一般仅表现为ALP的轻微升高,一般不超过正常值上限的3倍,常常可自行恢复,多见于丙基硫氧嘧啶使用的最初期阶段,被认为是肝脏的适应性反应。丙基硫氧嘧啶所致肝损伤与甲状腺功能状态及丙基硫氧嘧啶剂量无明确相关性,可见于各年龄段,青少年和女性更多见。Hayashida等^[13]报道新生儿肝功异常与母亲使用丙基硫氧嘧啶治疗相关。

实验室检测提示肝功能异常,转氨酶升高和高胆红素血症。14%~28%患者在丙基硫氧嘧啶治疗的前2个月内观察到ALT的无症状升高,考虑为药物的适应性反应,通常无需干预即可恢复正常。有症状的肝损伤病例一般血清ALT都会高于正常参考值上限3倍以上。

3.3 病理特点

不同ATD药物引起的肝脏损伤病理特点不同,甲巯咪唑所致肝损伤主要为胆汁淤积型,而丙基硫氧嘧啶引起的主要是肝细胞型,通过肝组织活检和尸检显示丙基硫氧嘧啶导致的肝损伤有不同程度的炎症和坏死,表现为小叶中心区域坏死和蜡样质颗粒。丙基硫氧嘧啶所致肝衰竭表现出多小叶坏死。在坏死的不同阶段均出现有浆细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润的浸润,嗜酸细胞浸润可能是药物或自身免疫反应的表现。淋巴细胞致敏实验阳性的患者则被认为肝毒性是由自身免疫或特异性反应所致。

3.4 发生机制

丙基硫氧嘧啶所致肝损伤的确切机制尚不清

楚,目前多数认为潜在机制包括丙基硫氧嘧啶活性代谢产物对细胞内靶点的直接损伤、药物-炎症反应相互作用、丙基硫氧嘧啶诱导的甲状腺功能减低以及药物作为半抗原诱导的免疫损伤等。

3.4.1 活性代谢物对肝细胞的直接损伤作用 丙基硫氧嘧啶的肝毒性可能与其活性代谢物在肝中形成,并对肝细胞产生损伤有关。其可能机制为:首先,丙基硫氧嘧啶在肝细胞或周围的中性粒细胞内通过过氧化物酶(MPO)等肝内酶系统途径形成活性代谢物。正常情况下活性代谢产物会通过细胞防御机制及葡萄糖醛酸代谢的解毒作用来消除其有害影响。丙基硫氧嘧啶的活性代谢产物在细胞内的主要靶点为蛋白质,由于酶形式的蛋白质大量存在,当一些关键酶被攻击时就会产生细胞毒性。其次,丙基硫氧嘧啶会损伤肝细胞的防御机制,Hayashida等^[13]发现丙基硫氧嘧啶及其硫酸盐代谢物会呈浓度相关性地抑制谷胱甘肽转移酶(GSTs)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),而这2种酶均为细胞内抗氧化剂,是主要抵御有害物质的防御机制,其损害与氧化应激失调的发生密切相关。而细胞内ROS的增加会导致许多氧化应激反应,脂质过氧化便是可能造成肝细胞损伤的原因之一。另一方面丙基硫氧嘧啶活性代谢产物会损伤尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGTs)的解毒作用^[14]。有研究发现UGTs在成年人和儿童体内的活性不同^[15],推测这可能是丙基硫氧嘧啶在成年人和儿童诱导的DILI不同的原因之一。丙基硫氧嘧啶活性代谢产物在细胞内的主要靶点还包括线粒体,线粒体的形态和功能发生改变并出现巨大线粒体。除此之外,线粒体内外膜均碎片化以及线粒体溶解。由于线粒体在细胞代谢及细胞死亡方面的重要作用,活性代谢产物对其损伤可能是造成其肝毒性的原因之一。有研究^[16]认为丙基硫氧嘧啶活性代谢物细胞毒性主要与其包含的硫脲结构有关。硫脲的许多衍生物会在服用药物早期造成肝损伤。含硫脲结构的代谢物在生物转化时可能与含巯基蛋白或GSH反应,如果此时产生二巯基化合物等物质会导致细胞毒性的产生。关于丙基硫氧嘧啶在体内生物转化的关键酶目前还不十分清楚。但在黄素单加氧酶3(FMO3)方面,更多的研究对活性代谢产物的肝毒性理解得更为深入^[17]。

3.4.2 药物-炎症反应相互作用 关于炎症细胞在丙基硫氧嘧啶诱导的肝损伤中的作用目前最主要的学说是药物-炎症反应相互作用模型^[18]。在这个

模型里轻微无毒性的炎症应激会加重药物诱导的肝损伤。炎症细胞在肝内的聚集以及分泌的炎症因子在介导肝损伤中发挥重要的作用。肝细胞会被炎症反应产生的氧化应激产物或肿瘤坏死因子(TNF)/Fas蛋白的作用下而发生凋亡。此外,炎症细胞里含有MPO等酶(如中性粒细胞和库普弗细胞),会使丙基硫氧嘧啶代谢产生更多的活性代谢物从而加重肝损伤^[19]。

3.4.3 药物诱导的甲状腺功能低下 甲状腺功能低下可能会导致肝病的发生,甚至出现肝细胞癌。有丙基硫氧嘧啶治疗甲亢导致患者甲状腺功能低下以及胎儿先天性甲状腺功能低下发生肝损伤的病例的报道^[20]。其作用机制,一方面与甲状腺激素减少产生的胰岛素抵抗和血脂异常有关。尽管T4能通过活化肝中3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMGCoA)来促进胆固醇合成,但它更能通过活化7 α -羟化酶来促进胆固醇的胆汁排泄。因此,患有甲状腺功能减低的患者通常血清总胆固醇水平较高。胰岛素抵抗和血脂异常都是造成代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)重要因素,因此,丙基硫氧嘧啶诱导的甲状腺功能减低与MAFLD关系密切。另一方面,有研究发现DILI与生长激素分泌增加有关^[21],甲状腺功能低下时下丘脑会促进生长激素的分泌,其作用与促甲状腺素(TSH)相反,能够抑制细胞增生,同时能增强脂肪分解,并使游离脂肪酸增多,聚集在肝脏而加重肝损伤。

3.4.4 免疫损伤 ATD使用中在患者和动物体内都有自身抗体和细胞因子释放,Peng等^[22]报道丙基硫氧嘧啶在治疗时导致肝损伤过程中有自身抗体的产生,目前关于丙基硫氧嘧啶诱导肝损伤的免疫机制主要是药物作为半抗原诱导免疫反应的DILI假说。丙基硫氧嘧啶在肝细胞或炎症细胞内代谢成活性代谢产物,其可以作为半抗原与细胞内的多种蛋白质结合后被免疫系统识别,从而激发免疫反应,造成肝损伤。

3.5 治疗

如果患者有明显的临床症状,或实验室检查ALT达到正常上限的3倍以上,或较治疗开始时ALT升高的水平进一步增加,则应停用丙基硫氧嘧啶^[23]。丙基硫氧嘧啶停用后对于甲亢的控制可根据具体情况采用放射性碘治疗、手术治疗或甲硫咪唑治疗。停药后应每周监测1次甲状腺功能和肝功能,直到患者症状改善,肝功异常开始恢复。多数患者停止使用丙基硫氧嘧啶后肝功异常即可恢

复^[24]。如果效果不明显,应立即转诊肝病专科进行治疗。发生急性肝衰竭的重症患者,应尽早请器官移植中心会诊,进行病情评估。肝移植的指征包括出现凝血障碍、肝肾综合征或肝性脑病等。急性肝衰竭患者进行肝移植预后较好,1年移植存活率超过80%。据报道采用类固醇激素、输入新鲜血浆和以血浆置换为主的人工肝治疗,也有部分腐胺(PUT)所致肝衰竭成功获救病例的报道。但其确切疗效尚缺乏足够的循证医学证据,有待于进一步深入研究。考虑到有发生严重的、甚至危及生命的肝脏毒性反应,不推荐用丙基硫氧嘧啶进行再激发试验。

4 ATD相关DILI的预防

明确危险因素可尽早预防和早期发现ATD相关DILI。常见危险因素有宿主因素、药物因素和环境因素,其中宿主遗传因素能够产生重大影响。易感因素的存在可能使患者更容易受到外来物质和化学物质(如药物)引起的肝损伤,在存在遗传易感危险因素的情况下,低剂量的ATD就可能会出现肝毒性。ATDs引起的肝毒性并没有性别差异,女性患者ATD相关DILI在临床上更多见,可能是因为女性甲亢患病率高,使用ATD的比例较高。

随着基因测序技术的迅速发展,与DILI发生相关的遗传危险因素报道也越来越多,包括*UGT1A1**6基因多态性^[8]、*HLA-C**03:02基因多态性^[9]、*SLCO1B1*基因多态性^[10]等。由于药物代谢与药物的毒性密切相关,药物代谢酶基因多态性的研究受到广泛的关注,未来可能成为研究热点。

5 结语

Benyoun等^[25]认为接受丙基硫氧嘧啶治疗的患者在开始治疗后前6个月,每月应进行1次肝功能监测,但没有具体的数据来支持这一建议。美国甲状腺协会(ATA)指南建议强力推荐对Graves病进行ATD治疗之前,进行血细胞计数及肝功能检查。服用甲巯咪唑或丙基硫氧嘧啶的患者出现瘙痒性皮疹、黄疸、浅色大便或深色尿液、关节痛、腹痛或腹胀、食欲减退、恶心或乏力症状时,应评估肝功能^[26]。

在所有服用ATD的患者中,常规监测肝功能并不能预防严重的肝毒性,但开展监测最大的益处是发现绝大多数肝毒性都是发生在ATD治疗开始的120d^[14]。与使用其他有肝毒性药物的做法一样,使用ATD应有肝损伤风险的防范意识,建议对患者进行肝损伤症状方面的教育,并对有症状患者及时进

行诊治。在儿童甲亢患者中应避免将丙硫氧嘧啶作为ATD的一线用药。ATD相关DILI给甲亢的临床治疗提出新的课题,应引起足够的重视,以降低不良反应的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Burch H B, Cooper D S. Management of graves disease: A review [J]. JAMA, 2015, 314(23): 2544-2554.
- [2] Cooper D S. Antithyroid drugs [J]. N Engl J Med, 2005, 352(9): 905-917.
- [3] Suzuki N, Noh J Y, 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.
- [4] Wang M T, Lee W J, Huang T Y, et al. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: A population-based cohort study [J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 78(3): 619-629.
- [5] Yang J, Li L F, 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.
- [6] Yu W, Wu N, Li L, et al. Side effects of PTU and MMI in the treatment of hyperthyroidism: A systematic review and Meta-analysis [J]. Endocr Pract, 2020, 26(2): 207-217.
- [7] Scappaticcio L, Longo M, Maiorino M I, et al. Abnormal liver blood tests in patients with hyperthyroidism: Systematic review and Meta-analysis [J]. Thyroid, 2021, 31(6): 884-894.
- [8] 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.
- [9] Li X, Jin S, Fan Y, et al. Association of HLA-C*03:02 with methimazole-induced liver injury in Graves' disease patients [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 109095.
- [10] Jin S, Li X, Fan Y, et al. Association between genetic polymorphisms of SLCO1B1 and susceptibility to methimazole-induced liver injury [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019, 125(6): 508-517.
- [11] Niknahad H, Jamshidzadeh A, Heidari R, et al. Paradoxical effect of methimazole on liver mitochondria: *In vitro* and *in vivo* [J]. Toxicol Lett, 2016, 259: 108-115.
- [12] Akmal A, Kung J. Propylthiouracil, and methimazole, and carbimazole-related hepatotoxicity [J]. Expert Opin Drug Saf, 2014, 13(10): 1397-1406.

- [13] Hayashida C Y, Duarte A J, Sato A E, et al. Neonatal hepatitis and lymphocyte sensitization by placental transfer of propylthiouracil [J]. *J Endocrinol Invest*, 1990, 13(11): 937-941.
- [14] Karmisholt J, Andersen S L, Bulow-Pedersen I, et al. Long-term methimazole therapy in Graves' hyperthyroidism and adverse reactions: A Danish multicenter study [J]. *Eur Thyroid J*, 2022, 11(3): e220031.
- [15] Song A, Kim S J, Kim M S, et al. Long-term antithyroid drug treatment of Graves' disease in children and adolescents: A 20-year single-center experience [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 687-834.
- [16] Wang M T, Lee W J, 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.
- [17] Taylor P N, Vaidya B. Side effects of anti-thyroid drugs and their impact on the choice of treatment for thyrotoxicosis in pregnancy [J]. *Eur Thyroid J*, 2012, 1 (3): 176-185.
- [18] Karras S, Memi E, Kintiraki E, et al. Pathogenesis of propylthiouracil-related hepatotoxicity in children: Present concepts [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012, 25(7/8): 623-630.
- [19] Heidari R, Ahmadi F, Rahimi H R, et al. Exacerbated liver injury of antithyroid drugs in endotoxin-treated mice [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2019, 42(6): 615-623.
- [20] Yoshihara A, Noh J Y, Inoue K, et al. Incidence of and risk factors for neonatal hypothyroidism among women with Graves' disease treated with antithyroid drugs until delivery [J]. *Thyroid*, 2023, 33(3): 373-379.
- [21] Wu R, Zhang J, Zou G, et al. Diabetes mellitus and thyroid cancers: Risky correlation, underlying mechanisms and clinical prevention [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024, 17: 809-823.
- [22] Peng C C, Lin Y J, Lee S Y, et al. MACE and hyperthyroidism treated with medication, radioactive iodine, or thyroidectomy [J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7 (3): e240904.
- [23] 李玉柳, 吕萌, 张淼. 左甲状腺素钠致11例肝损伤的文献分析 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(7): 1508-1512.
- Li Y L, Lu M, Zhang M. Analysis of 11 cases of liver injury induced by levothyroxine sodium [J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(7): 1508-1512.
- [24] 符宝林, 符星. 甲巯咪唑与丙硫氧嘧啶对甲状腺功能亢进患者肝功能影响的临床对照研究 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(7): 1508-1512.
- Fu B L, Fu X. Clinical control study on the effect of methimazole and propylthiouracil on liver function in patients with hyperthyroidism [J]. *Drug Eval Res*, 2017, 40(4): 545-548.
- [25] Benyounes M, Sempoux C, Daumerie C, et al. Propylthiouracil-induced severe liver toxicity: An indication for alanine aminotransferase monitoring? [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(38): 6232-6234.
- [26] Ross D S, Burch H B, Cooper D S, 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.

[责任编辑 李红珠]