

甲巯咪唑致肝损伤的特点、机制及防治研究进展

徐 峥^{1,2*}, 蔡 倩², 路 敏¹, 周 颖¹, 崔一民^{1,2#} (1. 北京大学第一医院药剂科, 北京 100034; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100091)

中图分类号 R969.3; R977.1⁺4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)08-0763-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.08.30

摘要 目的: 为甲巯咪唑的临床合理应用提供参考。方法: 以“甲巯咪唑, 肝功能损伤”和“Methimazole, Hepatotoxicity”为关键词, 分别检索中国期刊全文数据库和PubMed数据库, 就检索到的甲巯咪唑致肝损伤病例进行简要回顾, 并从发生率、临床表现、作用机制、危险因素、防治措施等方面进行综述和分析。结果与结论: 甲巯咪唑致肝损伤以胆汁淤积型为主, 其次为肝细胞损伤型和混合型; 临床表现主要为消化道症状, 其次为血清氨基转移酶升高或胆汁淤积性黄疸; 其机制可能与甲巯咪唑及其代谢产物破坏肝细胞并激活自身免疫系统有关; 甲巯咪唑致肝损伤的发生似有剂量相关性趋势, 有肝病史会增加发生风险。故使用甲巯咪唑时应有用药指征, 定期监测肝功能, 避免联合用药, 并注意剂量和疗程等。一旦发生肝损伤应及时减量或停药, 并采取相应治疗措施。

关键词 甲巯咪唑; 肝损伤; 机制; 预防; 治疗

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)是常见的内分泌疾病之一, 治疗方法包括抗甲状腺药物(ATD)治疗、甲状腺切除术和放射性碘治疗。甲巯咪唑(Methimazole)为咪唑类ATD, 其作

用机制是抑制甲状腺内过氧化物酶, 阻碍吸聚到甲状腺内碘化物的氧化及酪氨酸的偶联, 进而阻碍甲状腺素(T₄)和三碘甲状腺原氨酸(T₃)的合成。甲巯咪唑不影响碘的吸收以及已合

er cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): 2 347.

[33] Noto H, Goto A, Tsujimoto T, *et al.* Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33 411.

[34] Hitron A, Adams V, Talbert J, *et al.* The influence of antidiabetic medications on the development and progression of prostate cancer[J]. *Cancer Epidemiol*, 2012, 36(4): e243.

[35] Suissa S, Azoulay L. Metformin and the risk of cancer: time-related biases in observational studies[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(12): 2 665.

[36] Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, *et al.* Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(10): 2 593.

[37] Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, *et al.* Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157(9): 601.

[38] Hong J, Zhang Y, Lai S, *et al.* Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(5): 1 304.

[39] Hung YC, Lin CC, Wang TY, *et al.* Oral hypoglycemic agents and the development of non-fatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29(8): 673.

[40] Solini A, Penno G, Bonora E, *et al.* Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: findings from the renal insufficiency and cardiovascular events italian multicenter study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(8): 1 253.

[41] Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, *et al.* Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34 000 patients[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(3): 395.

[42] El Messaoudi S, Rongen GA, de Boer RA, *et al.* The cardioprotective effects of metformin[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2011, 22(6): 445.

[43] 齐赫, 刘亭亭, 李国荣. 二甲双胍延长寿命的作用及其作用机制[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(11): 1 295.

[44] Krysiak R, Okopien B. Lymphocyte-suppressing and systemic anti-inflammatory effects of high-dose metformin in simvastatin-treated patients with impaired fasting glucose [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225(2): 403.

[45] Casteràs A, Zafon C, Ciudin A, *et al.* Lower levothyroxine requirements in thyroidectomized diabetic patients on metformin treatment?[J]. *Thyroid*, 2013. [Epub ahead of print].

* 硕士研究生。研究方向: 临床药理学。E-mail: 15866747195@sina.cn

通信作者: 主任药师, 博士研究生导师。研究方向: 医院药理学、药物临床试验。电话: 010-66110987。E-mail: cuiymzy@126.com

(收稿日期: 2013-08-28 修回日期: 2014-01-08)

成激素的释放,用于甲亢保守治疗的疗程为6个月~2年^[1]。甲巯咪唑常见的不良反应(ADR)包括皮疹或皮肤瘙痒,发生率约为5%~6%^[2];罕见的ADR包括血液系统异常(血小板减少、全血细胞减少)和肝胆损伤,救治不及时可致严重后果,目前已有甲巯咪唑致急性肝衰竭死亡的报道。故本文拟就甲巯咪唑致肝损伤相关文献从发生率、临床表现、作用机制、危险因素、防治措施等方面进行简要综述和分析,以为临床安全、合理使用甲巯咪唑提供参考。

1 资料分析和病例回顾

以“甲巯咪唑,肝功能损伤”为关键词检索中国期刊全文数据库(CNKI,1994—2012年),共有甲巯咪唑致肝损伤病例12例,其中死亡1例;以“Methimazole, Hepatotoxicity”为关键词检索PubMed数据库(建库至2012年),共有甲巯咪唑致肝损伤病例18例,其中死亡3例。除了上述明确分型的30例外,还有5例未明确分型。参照国际药物性肝损伤分型标准分为三类^[3]。

1.1 胆汁淤积型肝损伤

胆汁淤积型肝损伤指药物致毛细胆管、细胞骨架和高尔基体等细胞器功能异常,减少胆汁分泌,并导致胆汁成分[结合胆红素、胆汁酸、胆固醇和碱性磷酸酶(ALP)等]返流至血液^[4]。笔者检索到的病例中,国内报道5例,国外报道16例。表1列出6个典型病例,患者多为中老年女性,甲巯咪唑平均用量为30 mg/d,肝损伤出现在服药6 d~5个月内,以2~3周时最常见,与文献^[5]报道一致。

1.2 肝细胞损伤型肝损伤

肝细胞损伤型肝损伤临床表现不典型,黄疸不明显,可伴过敏症状,丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高为其主要特征。组织学上表现为肝腺泡区的肝细胞炎症坏死,可有大量嗜酸性粒细胞浸润^[2]。笔者检索到的病例中,有6例(国内1例,国外5

例)患者在服用甲巯咪唑后出现肝细胞损伤型肝损伤。Yang J等^[13]报道1例38岁女性服用甲巯咪唑20 mg/d治疗甲亢,6 d后同时出现粒细胞缺乏和肝细胞损伤,分析其机制为免疫介导机制而非药物的直接毒性作用。

1.3 混合型肝损伤

混合型肝损伤的临床表现兼有肝细胞损伤型和胆汁淤积型肝损伤的特点。笔者检索到甲巯咪唑致混合型肝损伤3例(国外),其中2例死亡,详见表2。由表2可见,混合型肝损伤少见但后果严重。

由以上分析可知,甲巯咪唑致肝损伤主要以胆汁淤积型为主^[17],检索到的病例中胆汁淤积型占总数的60.0%,肝细胞损伤型占17.1%,混合型占8.6%,未明确分型的占14.3%。

2 讨论

2.1 甲巯咪唑致肝损伤的发生率

ATD致肝损伤发生率的相关报道较少,Cooper DS^[17]报道为0.1%~0.2%。而甲巯咪唑致肝损伤发生率(流行病学)未见明确报道。

2.2 甲巯咪唑致肝损伤的临床表现

甲巯咪唑致肝损伤主要表现为^[18]为消化道症状,包括食欲缺乏、恶心、呕吐、腹胀等,占66%;其次为血清氨基转移酶升高或胆汁淤积型黄疸,包括AST、ALT、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GGT)、直接胆红素(DB)、总胆红素(TB)增高,同时还可伴粒细胞减少(0.2%~0.4%)。

2.3 甲巯咪唑致肝损伤的机制

药物性肝损伤的机制有非免疫机制和免疫机制,前者使药物在体内代谢受到阻碍,导致毒物蓄积损伤肝组织;后者使药物作为半抗原与代谢酶类结合激活免疫系统,肝细胞直接被炎症反应中产生的氧化应激产物杀伤或在肿瘤坏死因子(TNF)/Fas蛋白的作用下凋亡^[13]。

表1 甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤病例基本情况

文献第一作者	患者年龄,岁	性别	剂量,mg/d	治疗过程	用药时间	损伤出现时间	临床表现
马建伟 ^[6]	47	女性	30	服药1年后停药,2年后复发再次服药	1年	继续用药6 d后	乏力、厌食、腹胀,巩膜、皮肤黄染伴瘙痒,茶色尿
赵丽 ^[7]	46	女性	30	规律服用甲巯咪唑,未监测肝功能	22 d	22 d后	皮肤黄染伴瘙痒,茶色尿
Schmidt G ^[8]	58	女性	20	甲巯咪唑20 mg/d,20 d后同时出现白细胞计数减少和胆汁淤积,停药后患者体征和症状改善	20 d	20 d	黄疸
Hung YT ^[9]	71	男性	不详	用药5个月后发现胆汁淤积型肝损伤,给予患者保肝等对症治疗,黄疸持续6个月后恢复正常	5个月	5个月后	黄疸
Grzywa M ^[10]	49	女性	20(7 d) 15(3 d) 10(4 d) 5(12 d)	甲巯咪唑20 mg/d治疗甲亢7 d后调整为15 mg/d,治疗10 d后调整为10 mg/d,14 d后调整为5 mg/d,12 d后患者出现皮肤瘙痒和黄疸,停用甲巯咪唑换为丙硫氧嘧啶50 mg/d后症状加重	26 d	26 d后	黄疸,皮肤瘙痒
Robles JF ^[11]	44	女性	45	初始应用卡比马唑治疗甲亢,因出现全身皮肤瘙痒和氨基转移酶升高换用口服甲巯咪唑45 mg/d	2个月	2个月后	黄疸

表2 甲巯咪唑致混合型肝损伤病例基本情况

文献第一作者	患者年龄,岁	性别	剂量,mg/d	治疗过程	用药时间	损伤出现时间	临床表现
Ramos-Bonner LS ^[14]	76	女性	30	服药1年后停药,2年后复发再次服药	6周	6周后	持续乏力,灰色大便,纳差和黄疸
Sein Anand J ^[15]	74	女性	60	初始服用甲巯咪唑(剂量不详)2年,甲状腺功能正常后停药,17年后甲亢复发再次服用甲巯咪唑60 mg/d,后患者出现肝肾衰竭,最终死亡	2周	2周后	恶心、呕吐、腹痛,急性黄疸和皮肤瘙痒,胆红素、天冬氨酸氨基转移酶(AST)/ALT、ALP明显升高,白细胞计数 $740 L^{-1}$
Shen C ^[16]	24	男性	20	间断服用甲巯咪唑20 mg/d,1年后超声示肝实质性损伤,遂停药,给予保肝治疗,患者肝功能好转,但2 d之后肝功能再次恶化,18 d后病理检查示肝门静脉炎细胞浸润,肝细胞内胆淤积,9 d后患者死于多器官衰竭	间断服药1年	连续服药20 d后	胆红素、AST/ALT、ALP明显升高,超声示黄疸进行性加重、腹泻、灰白色大便、疲倦和大量出汗,伴外周水肿、肝脾肿大

甲巯咪唑致肝损伤的机制目前仍不清楚。一项关于甲巯咪唑对大鼠离体肝细胞毒性机制的研究^[19]发现,甲巯咪唑及其代谢产物N-甲基硫脲和乙二醛可影响肝细胞线粒体膜电位,使氧自由基和过氧化脂质形成增加,同时使肝细胞内还原型谷胱甘肽储量减少,致使甲巯咪唑及其代谢产物对肝细胞毒性作用增强;被破坏的肝细胞可激活自身免疫系统,进一步破坏肝组织,加重肝损伤。甲巯咪唑致肝损伤各种机制既独立存在,也可同时发生、相互促进,尚需进一步研究。

2.4 甲巯咪唑致肝损伤的危险因素

2.4.1 剂量与疗程 甲亢的药物治疗分为初期、减量期和维持期,通常需要18个月。甲巯咪唑引起的常见ADR与剂量相关,而其引起胆汁淤积是否与剂量相关目前无定论。王广宇等^[20]报道1例37岁女性患者甲亢复发后自行服用过量甲巯咪唑(60 mg/d),导致广泛的肝细胞损伤和粒细胞缺乏,最终因肝损伤及严重肺部感染所致呼吸衰竭而死亡。目前,大多学者倾向于ADR与剂量相关。笔者检索到的ADR病例以大剂量(30 mg)多见,似有剂量相关性趋势,但尚缺乏循证证据^[21]。

2.4.2 联合用药 国内、外文献均未报道甲巯咪唑与抗结核药、抗肿瘤药、非甾体抗炎药、降血脂药等常见可能致肝损伤药物之间存在相互作用或联用禁忌。但是傅得兴^[22]建议甲巯咪唑不宜与对肝脏有损害的药物联用,以免影响肝脏功能。

2.4.3 肝病史 王永艳等^[23]指出,甲亢患者并发肝损伤的发生率为54%,其中甲亢性肝损伤最为常见,占甲亢并发肝损伤的68%,而ATD致肝损伤占17%。Kang H等^[24]报道1例43岁甲亢合并乙型肝炎病毒携带者服用甲巯咪唑(剂量不详)致急性肝衰竭死亡的病例。说明患者合并病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、脂肪肝、酒精肝时再服用甲巯咪唑可能会增加肝损伤风险,故肝功能(ALT、AST、胆红素和ALP水平)恢复正常前应慎用甲巯咪唑,若必须使用需减量并加强肝功能监测。刘泽洪^[25]指出,对甲亢合并肝损害者应同时予以抗甲亢和护肝治疗。

2.4.4 性别与年龄 本研究涉及的30例明确分型的肝损伤病例中,患者年龄主要集中在24~76岁,以40岁以上常见;其中以女性居多,共21例,占70%。但是Gurlek A等^[26]研究指出,年龄、性别与发生肝损伤无显著相关性。因此只能说,在已报道的案例中,女性和老年患者居多,推测可能与甲亢在女性中发病率高,故服用甲巯咪唑的机会增多有一定关系。

3 甲巯咪唑致肝损伤的预防和治疗

3.1 预防

预防甲巯咪唑所致的肝损伤应注意以下几点:(1)应有用药指征。(2)定期监测肝功能。本研究表明甲巯咪唑致肝损伤最常发生于初次用药后3个月内,与国外研究报道一致^[17]。治疗甲亢应在用药3个月内检测肝功能。在开始治疗的3个月内患者应定期随诊,每4~6周监测1次肝功能,对于原有重度肝功能损伤者要每两周检测1次。(3)避免联合用药。Farinelli DG等^[27]报道1例47岁女性服用甲巯咪唑治疗甲亢的同时服用西布曲明和中药制剂减肥,进而出现黄疸和弥漫性腹痛,诊断为急性胆汁淤积型肝损伤和广泛的肝组织坏死。提示甲巯咪唑可与其他药物相互作用加重肝损伤。(4)注意剂量和疗程。根据疾病的严重程度,甲巯咪唑起始剂量为15~40 mg,但在治疗过程中其起始剂量、维持剂量和用药疗程均有个体差异,需结合患者情况进行个体化用药。(5)注意选择替换药物。Grzywa M等^[10]报道2例甲巯咪唑致胆汁淤积型肝损伤的患者换用丙硫氧嘧啶后病情恶化;Shen C等^[16]亦报道患者接受甲巯咪唑治疗出现混合型肝损伤,换用丙硫氧嘧啶后病情恶化,最终死于多器官衰竭。提示甲巯咪唑致肝损伤后应谨慎

替换使用丙硫氧嘧啶,因为丙硫氧嘧啶有潜在的危及生命的肝细胞毒性,其所致肝损伤比甲巯咪唑更严重且更常见^[17]。(6)患者应注意加强营养和休息,且用药期间应避免饮酒。

3.2 治疗

甲巯咪唑在使用中应严密监测患者肝功能指标,当出现异常时应及时减量或停药,并采取相应治疗措施^[29]:轻度肝损伤可降低甲巯咪唑用量(≤ 10 mg/d)继续治疗,同时加强对氨基转移酶的监测;中度肝损伤可在降低用药剂量的同时,采取保肝、降酶、利胆等治疗;严重者应立即停药,给予纠正水、电解质、酸碱平衡等支持治疗,对伴有瘙痒、发热、嗜酸粒细胞升高等过敏机制介导表现的患者,应用糖皮质激素进行治疗。

4 结语

综上所述,甲巯咪唑致肝损伤主要以胆汁淤积型肝损伤为主,其次为肝细胞损伤型和混合型。甲巯咪唑致肝损伤似有剂量相关性趋势。虽然甲巯咪唑致肝损伤的机制仍不明确且文献均未报道甲巯咪唑与可能致肝损伤药物之间存在相互作用或联用禁忌,但应尽量联合用药以免造成肝脏损伤。同时,使用甲巯咪唑治疗期间应定期监测肝功能,以利及时发现肝损伤并能予以相应的治疗措施,确保患者用药安全。

参考文献

- [1] 李祥霞.136例甲巯咪唑不良反应报告分析[J].临床药物治疗杂志,2011,9(3):53.
- [2] Wiberg JJ, Nuttall FQ. Methimazole toxicity from high doses[J]. *Ann Intern Med*, 1972,77(3):414.
- [3] 曾玲玲,周桂琴.药物性肝损害诊断标准及其临床应用.药物不良反应杂志,2011,13(1):17.
- [4] 蔡丽君,许红梅.肝内胆汁淤积性肝炎的治疗进展[J].中国医药指南,2008,6(12):39.
- [5] Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver[J]. *QJM*, 2002,95(9):559.
- [6] 马伟建.甲巯咪唑致药物性肝炎1例[J].新医学,1999,30(11):633.
- [7] 赵丽,黄晖.甲巯咪唑致肝炎(淤胆型)1例[J].中国药物警戒,2012,9(2):127.
- [8] Schmidt G, Börsch G, Müller KM, et al. Methimazole-associated cholestatic liver injury: case report and brief literature review[J]. *Hepatogastroenterology*, 1986,33(6):244.
- [9] Hung YT, Yu WK, Chow E. Delayed cholestatic hepatitis due to methimazole[J]. *Hong Kong Med J*, 1999,5(2):200.
- [10] Grzywa M, Orłowska-Florek R, Grzywa-Celińska A. Two cases of serious hepatic injury caused by antithyroid drugs[J]. *Endokrynol Pol*, 2009,60(5):396.
- [11] Robles JF, Macaballug AG, Kho SA. Cholestatic jaundice secondary to antithyroid drug therapy treated successfully with radioactive iodine and lithium[EB/OL]. (2008)[2011-03-03].<http://www.endo-society.org-Philippines>.
- [12] 黄翀,张欣欣.药物性肝损的发病机制及分型诊断[J].诊断学理论与实践,2008,7(2):224.
- [13] Yang J, Zhong J, Zhou LZ, et al. Sudden onset agranulocytosis and hepatotoxicity after taking methimazole[J]. *Intern Med*, 2012,51(16):2189.
- [14] Ramos-Bonner LS, Goldberg TH, Moyer S, et al. Me-

高职院校药英语课程教学模式改革初探[△]

袁超*,丁阳,付正,宋芸#,葛淑兰(山东医学高等专科学校,济南 250002)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)08-0766-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.08.31

摘要 目的:为提高高职院校的药学英语教学水平提供参考。方法:结合笔者的教学经验,采取多项措施改革教学方法,如优选课程内容、优化教学模式、完善考核体系等,并对教学效果进行调查。结果:经调查,教学方法改革后,学生的语言能力、听力能力、阅读能力等得到了明显提高;每年该课程的选报人数都在增加,出勤率较高,学生也消除了对药英语的恐惧抵触心理,对今后自学药英语产生了较浓厚的兴趣。结论:该教学方法切实可行,有效体现了高职教育“以职业英语能力发展为中心”的培养目标。

关键词 高职;药英语;教学改革;职业能力

Preliminary Study of Pharmacy English Teaching in Higher Vocational College

YUAN Chao, DING Yang, FU Zheng, SONG Yun, GE Shu-lan (Shandong Medical College, Jinan 250002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the improvement of pharmacy English teaching in higher vocational college. METHODS: Based on the experience of author, various measures for teaching reform were adopted, as optimize curriculum content and teaching mode, improve the evaluation system. The effects of teaching were investigated. RESULTS: Through reform, the students' abilities of language, listening and reading were improved significantly. The number of students who chose the course was increasing, with high attendance rate. The students eliminated the fear and antipathy to special English, and took an interest in special English study by themselves. CONCLUSIONS: The teaching method is practicable. It fully embodies training objective of “professional English ability development-centered” in the higher vocational college.

KEYWORDS Higher vocational college; Pharmacy English; Teaching reform; Vocational ability

- thiamazole-induced cholestatic jaundice in an elderly hyperthyroid patient[J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2007, 5(3):236.
- [15] Sein Anand J, Chodorowski Z. Drug-induced liver failure caused by thiamazole and methimazole--a case report[J]. *Przegl Lek*, 2007, 64(4/5):320.
- [16] Shen C, Zhao CY, Liu F, et al. Acute-on-chronic liver failure due to thiamazole in a patient with hyperthyroidism and trilog of Fallot: case report[J]. *BMC Gastroenterol*, 2010(10):93.
- [17] Cooper DS. Antithyroid drugs[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(9):905.
- [18] 潘伟,陈汉华,毛树悻.抗甲状腺药物导致药物性肝损害280例临床分析[J].*现代医药卫生*, 2013, 29(11):1 073.
- [19] Sefi M, Ben Amara I, Troudi A, et al. Effect of selenium on methimazole-induced liver damage and oxidative stress in adult rats and their offspring[J]. *Toxicology and Industrial Health*, 2012(9):1.
- [20] 王广宇,杨志云,单巍,等.过量服用甲巯咪唑致粒细胞缺乏及重症肝炎死亡1例[J].*新医学*, 2004, 35(8):460.
- [21] 钱掩映,杨升伟,吴笑英,等.甲巯咪唑致肝内胆汁淤积性黄疸两例报道并文献复习[J].*中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(1):89.
- [22] 傅得兴.甲巯咪唑的不良反应及其合理应用[J].*药物不良反应杂志*, 2003, 5(1):25.
- [23] 王永艳,阎胜利,贾兆通,等.甲状腺功能亢进症并发肝损害病人的临床分析[J].*青岛大学医学院学报*, 2012, 48(1):24.
- [24] Kang H, Choi JD, Jung IG, et al. A case of methimazole-induced acute hepatic failure in a patient with chronic hepatitis B carrier[J]. *Korean J Intern Med*, 1990, 5(1):69.
- [25] 刘泽洪.甲状腺功能亢进症合并肝损害120例临床分析[J].*中外医疗*, 2009(27):58.
- [26] Gurlek A, Cobankara V, Bayraktar M. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy[J]. *J Clin Gastroenterol*, 1997, 24(3):180.
- [27] Farinelli DG, Antunes GN, Nazato DM. *Liver transplantation due to medicine interaction between antithyroid drug and phytotherapies*[EB/OL]. (2010-06)[2011-03-03]. <http://www.endo-society.org/>.
- (收稿日期:2013-09-17 修回日期:2014-01-09)

△ 基金项目:山东省教育科学“十二五”规划2011年度重点课题(No.2011GZ043)

* 硕士。研究方向:药学教学研究与改革。电话:0531-86305166。E-mail:yuanchao3723@163.com

通信作者:讲师,硕士。研究方向:药学教学研究与改革。电话:0531-86305636。E-mail:xiaosongyun@163.com