乙酰半胱氨酸联合多烯磷脂酰胆碱对甲状腺功能亢进性肝损伤患者氧化应激产物、血清转化生长因子-β_1及游离脂肪酸水平的影响

冯克娜，曹 磊，张 淼，李丽莉*
（保定市第二医院内分泌科，河北保定 071051）

摘要：目的 探讨乙酰半胱氨酸联合多烯磷脂酰胆碱对甲状腺功能亢进性肝损伤患者氧化应激（oxidative stress，OS）产物、血清转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β_1、游离脂肪酸（free fatty acid，FFA）水平的影响。**方法** 回顾性分析保定市第二医院内分泌科2020年1月至2021年3月接诊的94例甲状腺功能亢进性肝损伤患者临床资料，按随机数表法分为观察组及对照组，每组47例。在常规治疗基础上，对照组采用多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗，观察组在对照组基础上，联合乙酰半胱氨酸注射液治疗，均持续治疗4周。比较两组临床疗效、谷氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、总胆红素（total bilirubin，TBil）、γ-谷氨酰转肽酶（γ-glutamyl transpeptidase，γ-GT）、OS产物［超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）］、血清TGF-β_1、FFA水平变化及不良反应。**结果** 观察组临床疗效总有效率高于对照组（89.36% *vs* 61.70%），差异有统计学意义（$P<0.05$）。观察组ALT、AST、TBiL及γ-GT水平较对照组均低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。观察组SOD、GSH-Px水平较对照组高，MDA水平较对照组低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。观察组血清TGF-β_1、FFA水平较对照组均低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 乙酰半胱氨酸联合多烯磷脂酰胆碱治疗甲状腺功能亢进性肝损伤患者效果显著，有助于积极调节OS产物、血清TGF-β_1、FFA水平，促进肝功能恢复，值得临床推广。

关键词：乙酰半胱氨酸；多烯磷脂酰胆碱；甲状腺功能亢进症；氧化应激；转化生长因子-β_1；游离脂肪酸；肝功能
中图分类号：R581.1；R575 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）03-0252-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.03.009

Effects of acetylcysteine combined with polyene phosphatidylcholine on levels of oxidative stress products, serum transforming growth factor-β_1 and free fatty acids in patients with hyperthyroid liver injury

FENG Kena, CAO Lei, ZHANG Miao, LI Lili*
(*Department of Endocrinology, the NO.2 Hospital of Baoding, Baoding 071051, Hebei Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the effects of acetylcysteine combined with polyene phosphatidylcholine on the levels of oxidative stress (OS) products, serum transforming growth factor (TGF)-β_1 and free fatty acids (FFA) in patients with hyperthyroid liver injury. ***Methods*** Clinical data of 94 patients with hyperthyroidism liver injury admitted to department of endocrinology, the NO.2 hospital of Baoding from January 2020 to March 2021 were retrospectively analyzed, and were divided into observation group and control group according to random number table method, with 47 cases in each group. On the basis of conventional treatment, the control group was treated with polyene phosphatidylcholine capsules, and the observation group was treated with acetyl cysteine injection on the basis of the control group, and the treatment lasted for 4 weeks. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBiL), γ-glutamyl transpeptidase (γ-GT), OS product [superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-

收稿日期：2021-05-28；修回日期：2022-12-13
作者简介：冯克娜，主治医师，硕士，研究方向：内分泌相关疾病。
通信作者：李丽莉，主治医师，硕士，研究方向：内分泌相关疾病。

Px)], serum TGF-β_1, FFA level changes and adverse reactions were compared between the two groups. ***Results*** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (89.36% *vs* 61.70%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of ALT, AST, TBiL and γ-GT in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The SOD and GSH-Px levels in the observation group were higher than those in the control group, while the MDA level was lower, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Serum TGF-β_1 and FFA levels in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). ***Conclusion*** Acetylcysteine combined with polyene phosphatidylcholine had significant efficacy in the treatment of patients with hyperthyroidism liver injury, which could help to positively regulate the levels of OS products, serum TGF-β_1 and FFA, and promote the recovery of liver function. It was worthy of clinical promotion.

Key words: acetylcysteine; polyene phosphatidylcholine; hyperthyroidism; oxidative stress; transforming growth factor-β_1; free fatty acid; liver function

甲状腺功能亢进症是内分泌科的一种常见疾病，随着经济的快速发展、人们生活压力的增加，发病率逐渐升高[1]。当甲状腺激素长期处于高水平且未能有效控制时，极易累及机体多个系统、器官，其中最常见的是甲状腺功能亢进性肝损伤，可进一步影响患者预后[2—3]。积极促进患者肝功能恢复是治疗甲状腺功能亢进性肝损伤的重要手段。

多烯磷脂酰胆碱是较常用的保肝药物，在促进肝细胞活力恢复、调节肝脏能量平衡方面有一定作用。乙酰半胱氨酸属于一种还原型谷胱甘肽（glutathione，GSH）前体，目前研究显示，其在促进肝功能恢复方面有较好作用，这点在药物性肝损伤患者的治疗中亦得到证实[4]，但目前关于其治疗甲状腺功能亢进性肝损伤的报道鲜少。氧化应激（oxidative stress，OS）一直被认为是甲状腺功能亢进性肝损伤发病的关键环节。近年来研究显示，转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β_1、游离脂肪酸（free fatty acid，FFA）和机体 OS 之间关系密切[5—6]。因此，现观察多烯磷脂酰胆碱联合乙酰半胱氨酸对 OS 产物、血清 TGF-β_1、FFA 水平的影响，旨在探讨其治疗甲状腺功能亢进性肝损伤的效果及安全性，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

回顾性分析保定市第二医院内分泌科 2020 年 1 月至 2021 年 3 月接诊的 94 例甲状腺功能亢进性肝损伤患者的临床资料。样本量根据总有效率，采用均数计算公式计算：$n = P_1\times(1-P_1)+P_2\times(1-P_2)/(P_2-P_1)^2\times(\mu_\alpha+\mu_\beta)^2$，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，则 $\mu_\alpha=1.96$，$\mu_\beta=1.28$，预实验中观察组有效率为 89%，对照组 61%，$n=[(0.89\times0.11)+(0.61\times0.39)]\times(1.96+1.28)^2/(0.89-0.61)^2$，计算出 $n=45$，按照 1 ∶ 1 分组，两组最少 90 例，实际入组 94 例[7]。

纳入标准：①符合《甲状腺功能亢进症基层诊疗指南（2019 年）》[8] 中甲状腺功能亢进诊断标准，并通过临床症状、甲状腺功能评估超声检查等确诊，患者经肝功能检查显示，较用药前基线转氨酶＞3 ～ 5 倍正常上限值，谷氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）男性 5 ～ 40 U/L，女性 5 ～ 35 U/L，门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）范围 0 ～ 40 U/L，伴或不伴白蛋白、总蛋白水平降低、肝肿大，并排除其余因素影响，确诊甲状腺功能亢进性肝损伤。②年龄 18 ～ 60 岁。③临床资料完整，对本研究知情同意。排除标准：①酒精性或药物性肝损伤。②由于自身免疫性肝炎、脂肪肝、病毒性肝炎等导致的肝功能异常。③存在对肝功能有影响的行为，如长期饮酒。④伴感染性疾病、其余躯体功能障碍、恶性肿瘤等。⑤伴免疫系统功能、血液系统功能障碍。⑥伴精神

系统疾病。⑦处于妊娠期、哺乳期。⑧对本研究药物过敏。本研究已通过我院伦理委员会批准实施[2020 伦审第（010）号]。

1.2 方法

按随机数表法分为观察组及对照组，每组 47 例。两组均停用甲状腺治疗药物并给予营养支持、补液等对症治疗。对照组予以多烯磷脂酰胆碱胶囊（228 mg/ 粒，191013，北京赛诺菲制药有限公司）口服，一日 3 次，每次 2 粒。观察组在对照组治疗基础上，联合使用乙酰半胱氨酸注射液（20 ml ： 4 g，191107，杭州民生药业有限公司）静脉滴注，剂量 8 g 加入 10% 葡萄糖溶液 250 ml 中稀释，一日 1 次。两组均持续治疗 4 周。

1.3 疗效观察

1.3.1 主要观察指标

临床有效率[9]。显效：肝功能恢复正常，ALT 男性 5 ～ 40 U/L，女性 5 ～ 35 U/L，AST 范围 0 ～ 40 U/L；有效：肝功能较治疗前改善，但 ALT、AST 未达到正常范围，ALT 男性＞ 40 U/L，女性＞ 35 U/L，AST ＞ 40 U/L；无效：肝功能较治疗前无明显变化，甚至恶化。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。

1.3.2 次要观察指标

采集用药前（治疗前）、治疗 4 周后的次日晨空腹静脉血 10 ml，接受离心处理，转速 3 500 *g*，时间 10 min，提取上层血清液备检。观察：①甲状腺功能（美国贝克曼库尔特公司试剂盒）：游离三碘甲腺原氨酸（free triiodothyronine，FT_3）、游离四碘甲状腺原氨酸（free tetraiodothyronine，FT_4）、促甲状腺素（thyroid stimulating hormone，TSH），测定方式均为化学发光法。②肝功能（日本日立全自动生化分析仪 7600 型）：ALT、AST、总胆红素（total bilirubin，TBiL）、γ- 谷氨酰转肽酶（γ-glutamyl transpeptidase，γ-GT）。③ OS 产物：采用邻苯三酚法（北京百奥泰康生物技术有限公司试剂盒）测定超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD），采用比色法（南京建成生物工程研究所试剂盒）测定丙二醛（malondialdehyde，MDA），采用速率法（南京澳林生物科技有限公司试剂盒）测定 GSH 过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）。④ TGF-β_1、FFA；采用化学发光免疫分析法测定（武汉伊莱瑞特生物科技有限公司试剂盒）TGF-β_1，采用比色法（南京建成生物工程研究所试剂盒）测定 FFA。

1.3.3 安全性指标

记录两组患者研究过程中的不良反应。

1.4 统计学方法

应用 SPSS20.0 软件包进行数据统计学分析，符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用 *t* 检验，不符合正态分布计量资料采用中位数（四分位数间距）表示，采用非参数检验。经检验均符合正态分布。计数资料以 *n*（%）表示，比较采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者性别、年龄、病程等一般资料差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 两组临床疗效比较

观察组显效 16 例（34.04%），有效 27 例（57.45%），无效 5 例（10.64%），总有效 42 例（89.36%）；对照组显效 10 例（21.28%），有效 19 例（40.43%），无效 18 例（38.30%），总有效 29 例（61.70%）。观察组临床疗效总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$\chi^2 = 9.728$，$P = 0.002$）。

2.3 两组甲状腺功能比较

较治疗前，两组治疗后 FT_3、FT_4 水平均降低，TSH 水平升高（$P < 0.05$）；观察组较对照组 FT_3、FT_4 水平均更低，TSH 水平更高，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

2.4 两组肝功能指标比较

较治疗前，两组治疗后肝功能各指标均降低，观察组 ALT、AST、TBiL、γ-GT 水平较对照组均低，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

指标		观察组（n=47）	对照组（n=47）	χ^2/t值	P值
性别/n（%）	男	17（36.17）	15（31.91）	0.190	0.663
	女	30（63.83）	32（68.09）		
年龄/岁		40.58±9.43	41.26±8.11	0.375	0.709
身体质量指数/kg·m^{-2}		22.89±2.51	22.76±2.63	0.245	0.807
甲状腺功能亢进病程/年		2.67±0.62	2.75±0.55	0.662	0.510
肝损伤发生时间/个月		1.58±0.35	1.63±0.30	0.744	0.459
既往甲状腺治疗药物	丙硫氧嘧啶	17（36.17）	16（34.04）	0.047	0.829
	甲硫咪唑	30（63.83）	31（65.96）		
AST升高程度	＞正常上限3倍	3（6.38）	5（10.64）		
	＞正常上限1～3倍	17（36.17）	16（34.04）	0.549	0.760
	＜正常上限1倍	27（57.45）	26（55.32）		
AST升高程度	＞正常上限3倍	2（4.26）	2（4.26）		
	＞正常上限1～3倍	16（34.04）	15（31.91）	0.049	0.976
	＜正常上限1倍	29（61.70）	30（63.83）		

表 2 两组甲状腺功能比较

Table 2 Comparison of thyroid function between the two groups

组别	FT_3/pmol·L^{-1}		FT_4/pmol·L^{-1}		TSH/mIU·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=47）	20.13±3.02	8.16±2.08*	52.25±5.16	21.09±3.24*	0.45±0.07	0.97±0.13*
对照组（n=47）	19.85±3.36	11.25±2.17*	51.84±5.65	28.51±3.08*	0.44±0.10	0.76±0.11*
t值	0.425	7.048	0.367	11.379	0.562	8.454
P值	0.672	0.000	0.714	0.000	0.576	0.000

注：较治疗前，*P ＜ 0.05。

Note: *vs* before treatment, *P＜0.05.

表 3 两组肝功能指标比较

Table 3 Comparison of liver function indexes between the two groups

组别	ALT/U·L^{-1}		AST/U·L^{-1}		TBIL/μmol·L^{-1}		γ-GT/U·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=47）	84.82±17.63	38.20±4.16*	68.25±7.38	36.73±4.54*	23.12±3.41	12.63±2.20*	82.64±11.57	39.73±4.68*
对照组（n=47）	85.16±15.98	53.36±5.74*	66.71±8.43	48.36±5.14*	23.23±2.17	17.31±2.67*	83.47±9.86	52.29±6.03*
t值	0.098	14.661	0.942	11.626	0.187	9.274	0.374	11.281
P值	0.922	0.000	0.348	0.000	0.852	0.000	0.709	0.000

注：较治疗前，*P ＜ 0.05。

Note: *vs* before treatment, *P＜0.05.

2.5 两组 OS 产物比较

较治疗前，两组治疗后 SOD、GSH-Px 水平均升高，MDA 均降低，观察组 SOD、GSH-Px 较对照组高，MDA 更低，差异均有统计学意义（P ＜ 0.05），见表 4。

2.6 两组血清 TGF-β_1、FFA 水平比较

较治疗前，两组治疗后血清 TGF-β_1、FFA 水平均降低，观察组血清 TGF-β_1、FFA 水平较对照组均低，差异均有统计学意义（P ＜ 0.05），见表 5。

表 4 两组 OS 产物比较

Table 4 Comparison of OS products between the two groups

组别	SOD/U·L^{-1}		MDA/μmol·L^{-1}		GSH-Px/U·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=47）	68.22±13.67	86.32±8.09*	12.72±2.40	5.21±1.39*	75.39±9.16	128.34±11.26*
对照组（n=47）	67.69±15.11	75.24±7.83*	12.58±2.63	7.34±1.67*	74.81±10.34	96.71±8.67*
t值	0.178	6.747	0.270	6.721	0.288	15.259
P值	0.859	0.000	0.788	0.000	0.774	0.000

注：较治疗前，*P < 0.05。

Note: *vs* before treatment, *P<0.05.

表 5 两组血清 TGF-β_1、FFA 水平比较

Table 5 Comparison of serum TGF-β_1 and FFA levels between the two groups

组别	TGF-β_1/μg·L^{-1}		FFA/mmol·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=47）	85.22±16.57	57.84±10.32*	0.71±0.16	0.48±0.09*
对照组（n=47）	84.50±18.06	70.21±13.55*	0.74±0.15	0.62±0.11*
t值	0.201	4.979	0.938	6.753
P值	0.841	0.000	0.351	0.000

注：较治疗前，*P < 0.05。

Note: *vs* before treatment, *P<0.05.

2.7 安全性评价

治疗期间，观察组发生胃肠道不适 2 例，对照组发生胃肠道不适 1 例，未见其余严重不良反应发生，观察组和对照组不良反应发生率分别为 4.26% 和 2.13%，差异无统计学意义（χ^2 = 0.344，P = 0.557）。

3 讨论

甲状腺功能亢进患者由于机体甲状腺激素长期处于高水平状态，线粒体代谢出现异常，增加 OS 状态，此时反应活性氧（reactive oxygen，ROS）自由基生成过多，进一步对器官、组织、系统造成损伤。OS 反应是诸多肝病的重要病理基础，线粒体代谢是 ROS 的重要来源，肝脏组织中富含较多线粒体，当 ROS 过量后，可直接攻击肝脏，这也是导致甲状腺功能亢进性肝损伤发病的重要原因[10—11]。

TGF-β_1 是一种免疫调节因子，可刺激甲状腺组织中巨噬细胞、淋巴细胞活化、增殖，参与甲状腺疾病病理过程。此外，TGF-β_1 也是一种促纤维增生细胞因子，在 ROS 的刺激下，可加重其对肝脏的刺激。FFA 属于三酰甘油的水解产物，甲状腺功能亢进患者机体的高水平分解代谢作用可刺激大量 FFA 生成，而高水平 FFA 可在肝脏中发挥直接作用，致使肝细胞线粒体肿胀，甚至肝细胞变性、坏死等。研究表明，在甲状腺功能亢进性肝损伤患者中，随机体 OS 反应的增加，可不断刺激血清 TGF-β_1、FFA 水平上升，这些因子又会进一步加重 OS 程度，形成一种恶性循环，不断损伤肝功能[12]。因此，积极调节机体 OS 反应及血清 TGF-β_1、FFA 水平表达十分重要。

多烯磷脂酰胆碱是临床治疗肝损伤的常用药物，能为机体提供有效的高能多稀磷脂酰胆碱，在肝脏发挥作用后，完整分子能和肝细胞膜、细胞器膜相互结合，促进肝组织细胞产生，起到肝脏保护作用。研究表明，多烯磷脂酰胆碱能调节肝脏能量平衡，对甲状腺功能亢进性肝损伤患者起到治疗作用，但通常联合用药才能提高总体疗效[13]。乙酰半胱氨酸最初被用于呼吸系统疾病的治疗，其还具有清除 ROS、抗氧化、调节细胞代谢等多重作用[14]。国外较多动物实验结果显示，乙酰半胱氨酸有助缓解小鼠肝脏损伤程度，积极调节肝脏代谢功能[15—16]。研究表明，乙酰半胱氨可通过缓解机体脂质过氧化反应等，对肝癌患者肝功能起到保护作用，改善 TBiL、ALT 及 AST 等肝功能指标[17]。乙酰半胱氨在改善药物性肝损伤患者肝功能方面效果显著，优于常规还原型 GSH[18]。

本研究结果显示，接受联合治疗的患者 OS 产

物、血清 TGF-β_1、FFA 水平改善程度较对照组更明显。推测由于乙酰半胱氨酸可加强肝脏排毒功能，积极抑制肝细胞中线粒体三磷酸腺苷活化酶活性，调节肝脏细胞能量供应，对 SOD、GSH-Px 的消耗起到抑制作用，有效降低脂质过氧化反应程度。同时，乙酰半胱氨酸对肝脏炎症反应也有抑制作用，有助抑制中性粒细胞大量聚集，抑制巨噬细胞、淋巴细胞活化、增殖，降低血清 TGF-β_1、FFA 表达，缓解大量过氧阴离子所致的氧爆发，从而缓解肝脏 OS 损伤程度。王红学等[19]研究认为，乙酰半胱氨酸能通过促进肝脏 GSH 恢复，对细胞生长通路活性起到刺激效果，并增加肝脏生物合成能力，在促进肝脏再生、修复中有重要临床应用价值。同时，在患者 OS 程度缓解、肝功能恢复后，也能间接性降低 FFA 水平。另有临床研究表明，乙酰半胱氨酸对抗结核药物所致的肝损伤疗效较佳，能积极促进肝功能恢复，主要作用机制和缓解 OS 及炎症反应等相关[20]。

本研究中，接受联合治疗的患者甲状腺功能、肝功能指标较对照组得到了更好的恢复，总体临床疗效高达 91.49%，效果更明显，推测主要原因是由于联合方案在积极减轻 OS 后，可进一步缓解其对肝脏的刺激，从而改善肝功能，有利于甲状腺激素的代谢、转化，积极促进甲状腺功能恢复。在安全性方面，联合用药并未增加不良反应发生，提示药物的安全性。此外，作为还原型 GSH 前体，乙酰半胱氨酸需静脉用药，还是存在一定不便，而目前有较多可和多烯磷脂酰胆碱连用的口服保肝药物，如双环醇片、还原型 GSH 片等，具有较好的促进肝功能恢复、抗 OS 等效果。本研究未对比乙酰半胱氨酸联合多烯磷脂酰胆碱治疗与以上药物的效果差异，或是乙酰半胱氨酸联合以上药物是否可增加疗效等，且本研究未能观察患者停药后肝功能的控制情况，及更长期的效果等，加上总体样本量较少，对以上不足今后也有待开展更高质量的研究。

4 结论

综上所述，乙酰半胱氨酸联合多烯磷脂酰胆碱治疗甲状腺功能亢进性肝损伤患者的效果显著，有助于积极调节 OS 产物、血清 TGF-β_1、FFA 水平的表达，促进肝功能恢复，值得临床推广。

参考文献：

[1] Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, *et al*. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(5): 301-316.

[2] Jeddi S, Gholami H, Gheibi S, *et al*. Altered gene expression of hydrogen sulfide-producing enzymes in the liver and muscles tissues of hyperthyroid rats[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 17937-17945.

[3] 唐庆栓, 马天佳. 双环醇片治疗甲状腺功能亢进性肝损伤的临床疗效及对患者肝功能指标的影响[J]. 医学临床研究, 2019, 36(4): 773-775.

[4] Hassan A, Fontana RJ. The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Liver Int, 2019, 39(1): 31-41.

[5] Caruso G, Fresta CG, Musso N, *et al*. Carnosine prevents Aβ-induced oxidative stress and inflammation in microglial cells: a key role of TGF-β_1[J]. Cells, 2019, 8(1): 64.

[6] 郑伦和. 2型糖尿病患者血清游离脂肪酸含量与糖脂代谢、微炎症及氧化应激状态的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(15): 1398-1401.

[7] 时景璞. 临床研究中样本量的估计方法[J]. 中国临床康复, 2003, 7(10): 1569-1571.

[8] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(12): 1118-1128.

[9] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 233-234.

[10] Teixeira RB, Fernandes-Piedras TRG, Belló-Klein A, *et al*. An early stage in T4-induced hyperthyroidism is related to systemic oxidative stress but does not influence the pentose cycle in erythrocytes and systemic inflammatory status[J]. Arch Endocrinol Metab, 2019, 63(3): 228-234.

[11] 刘燕晶, 张帆. 甲状腺功能亢进症性肝损害的发生机制[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39(1): 34-35.

[12] 孙成芝, 何成邦, 汪发莲. 血清转化生长因子β_1、游离脂肪酸与甲状腺功能亢进肝损害患者氧化应激状态的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(9): 1364-1367.

（下转第 274 页）

[15] 管忠震, 孙晓非, 冯奉仪, 等. 依立替康(irinotecan, CPT-11)治疗晚期大肠癌临床研究[J]. 癌症, 1999, 18(6): 686-690.
[16] 开普拓临床研究协作组. 开普拓治疗大肠癌的临床应用[J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(6): 607-609.
[17] Iihara H, Fujii H, Yoshimi C, *et al*. Prophylactic effect of scopolamine butylbromide, a competitive antagonist of muscarinic acetylcholine receptor, on irinotecan-related cholinergic syndrome[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 83(3): 393-398.
[18] 刘慧龙, 李志宇, 刘彦芳, 等. 伊立替康治疗结直肠癌相关胆碱能综合征89例[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(11): 975-979.
[19] Schoemaker NE, Kuppens IE, Moiseyenko V, *et al*. A randomised phase Ⅱ multicentre trial of irinotecan(CPT-11) using four different schedules in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Br J Cancer, 2004, 91(8): 1434-1441.
[20] 彭建军, 董超, 王畅, 等. 5-氟尿嘧啶和卡培他滨对中国患者的心脏毒性: 一项前瞻性研究[J]. 癌症, 2018, 37(10): 459-466.
[21] Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, *et al*. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk[J]. Ann Oncol, 2014, 25(5): 1059-1064.
[22] Kanduri J, More LA, Godishala A, *et al*. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity[J]. Cardiol Clin, 2019, 37(4): 399-405.
[23] 陈娟. 5-氟尿嘧啶为主的化疗对心脏毒性的影响分析[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(26): 35-36.
[24] Meyer CC, Calis KA, Burke LB, *et al*. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil[J]. Pharmacotherapy, 1997, 17(4): 729-736.
[25] Jurczyk M, Król M, Midro A, *et al*. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and management[J]. J Clin Med, 2021, 10(19): 4426.
[26] 石红梅. 盐酸伊立替康联合氟尿嘧啶治疗晚期结直肠癌不良反应分析[J]. 河南医学研究, 2014, 23(9): 63-65.
[27] Zhang X, Duan R, Wang Y, *et al*. FOLFIRI(folinic acid, fluorouracil, and irinotecan) increases not efficacy but toxicity compared with single-agent irinotecan as a second-line treatment in metastatic colorectal cancer patients: a randomized clinical trial[J]. Ther Adv Med Oncol, 2022, 14: 17588359211068737.

(编辑：沈佳婕)

(上接第257页)

[13] 尚月华. 双环醇联合多烯磷脂酰胆碱治疗甲亢性肝损伤的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(4): 9-11.
[14] 王振花, 李潮生, 李晓丽. *N*-乙酰半胱氨酸在各系统疾病防治中的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(11): 2138-2142.
[15] Otrubová O, Turecký L, Uličná O, *et al*. Therapeutic effects of *N*-acetyl-*L*-cysteine on liver damage induced by long-term CCl4 administration[J]. Gen Physiol Biophys, 2018, 37(1): 23-31.
[16] Will JS, Snyder CJ, Westerfield KL. *N*-acetylcysteine(NAC) for the prevention of liver failure in heat injury-mediated ischemic hepatitis[J]. Mil Med, 2019, 184(9-10): 565-567.
[17] 李文华, 刘晓红, 朱国艳, 等. *N*-乙酰半胱氨酸对TACE肝癌患者凝血酶原、胆红素和谷丙转氨酶的影响[J]. 肝脏, 2019, 24(3): 294-296.
[18] 吴宇宇, 袁苏榆, 孙四珍, 等. 药物性肝损伤诊断治疗进展概述[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(8): 550-555.
[19] 王红学, 朱清静, 张玉娟, 等. 异甘草酸镁联合乙酰半胱氨酸治疗药物性肝损伤患者血清氧化应激指标的改变[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(2): 227-230.
[20] 杜云飞, 刘景瑞, 叶飞翔. *N*-乙酰半胱氨酸联合双环醇治疗抗结核药物所致的药物性肝损伤患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(6): 847-850.

(编辑：虞 瑛)