

## 个 案

## 甲状腺功能亢进症合并肺血栓栓塞 1 例

邱惠琼<sup>△</sup> 何小玉 余学锋 邵诗颖\*, 湖北武汉 430030

华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科

关键词 甲状腺功能亢进; 肺血栓栓塞; 高凝状态

中图分类号 R582. +1; R563.5 文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20210423

肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)是由于血栓阻塞肺动脉系统所引起的一组以肺循环及呼吸功能障碍为主要表现的临床综合征<sup>[1]</sup>。该病发病率低,病死率高,美国PTE的发病率为0.29‰~0.78‰,死亡率仅次于肿瘤、心肌梗死,总的病死率为7%~60%<sup>[2]</sup>。我国尚无PTE的流行病学资料。甲状腺功能亢进症(简称甲亢)是内分泌科常见疾病。甲亢患者可伴有凝血功能异常,存在并发动静脉血栓的风险<sup>[3,4]</sup>。该症起病隐匿,临床上漏诊及误诊率极高,需引起临床医生的警惕及重视。本文就1例女性甲亢合并PTE病例进行分析 and 讨论。

## 病历资料

患者女,55岁。因“间断心慌多汗20年,加重伴右下肢疼痛1个月”于华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科住院治疗。患者于1999年5月因甲亢于当地医院行“甲状腺次全切除术”。患者甲亢未完全缓解,于2017年5月接受口服丙硫氧嘧啶,50mg,2次/d治疗。2019年4月患者无明显诱因出现右下肢疼痛,伴全身乏力、怕热。否认糖尿病、高血压、冠心病等慢性病史;无房颤、下肢骨折及长期卧床史;无恶性肿瘤史;无传染病史。无食物及药物过敏史。

体格检查:T 36.1℃, P 90次/min, R 20次/min, Bp 127/78 mmHg, 氧饱和度(SpO<sub>2</sub>) 96%。神志清楚,颈软无抵抗。甲状腺I度肿大,质稍硬,随吞咽上下移动。心肺听诊无异常。余无异常。

辅助检查及诊疗经过:入院后患者促甲状腺激素(TSH) < 0.005 μIU/mL, 血清游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>) 54.47 ng/L, 游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)

21.71 pg/mL。凝血酶原时间(PT) 14.9 s, D-D二聚体定量4.31 μg/mL, 国际标准化比值(international normalized ratio, INR) 0.99。患者血常规及肝肾功能正常,风湿免疫全套检测未见异常,见表1。甲状腺静态显像检查:①甲状腺双叶肿大,摄碘功能增强;②甲状腺左叶“凉结节”。甲状腺彩超:甲状腺双侧叶囊实性混合病灶,左侧叶多发(TI-RADS 3类)。心脏彩超:①升主动脉近端增宽;②肺动脉压力增高。心电图:①窦性心律;②心电图正常范围。双下肢静脉彩超:右侧股总静脉、股浅静脉、腘静脉及胫后静脉内血栓形成。

根据患者的病史及实验室检查,诊断:①毒性弥漫性甲状腺肿;②甲状腺结节,双侧, TI-RADS 3类;③右下肢静脉血栓。入院后给予甲巯咪唑10mg, 2次/d;予以低分子量肝素抗凝治疗静脉血栓。因心脏超声示肺动脉高压,进一步行CT-肺动脉血管成像,结果:右肺动脉主干及右肺下叶动脉可见低密度影。右肺下叶可见片状实变影,右肺中叶及左肺上叶舌段可见条索影。检查诊断为“右肺动脉主干及右肺下叶动脉可见低密度影,考虑为肺动脉栓塞;右肺下叶片状影,多考虑为炎性病变,不排除肺梗死;右肺中叶及左肺上叶舌段条索影”,见图1。患者甲亢病程长,入院检查PT、D-D二聚体定量均高于正常,未合并其他发生静脉血栓高风险疾病,考虑患者发生下肢静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)、PTE与甲亢所致高凝状态相关。将患者转入血管外科继续治疗,在局部麻醉下行下腔静脉滤器置入术及超声引导下腘静脉入路导管溶栓。术后患者病情好转出院,于院外继续抗凝治疗。

## 讨 论

甲亢临床表现多样,常见症状包括多汗、易饥、

<sup>△</sup> 进修生,罗田县人民医院职工

\* 通信作者:邵诗颖, E-mail: shaoshiyingtj@163.com, 武汉市解放大道1095号

表1 生化实验室检查

项目	检测值
血常规	WBC $5.12 \times 10^9/L$ , RBC $4.13 \times 10^{12}/L$ , PLT $2.03 \times 10^9/L$
肝功能	ALT 43 U/L, AST 34 U/L
肾功能	肌酐 27 $\mu\text{mol}/L$ , 尿酸 251.1 $\mu\text{mol}/L$ , eGFR 112.1 $\mu\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$
血脂	总胆固醇 5.14 mmol/L, 甘油三酯 1.22 mmol/L
电解质	钾 3.23 mmol/L, 钠 137.9 mmol/L, 氯 101.2 mmol/L, 钙 2.26 mmol/L
cTnI	< 1.9 pg/mL
NT-proBNP	693 pg/mL
甲状腺功能	TSH < 0.005 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ , FT <sub>4</sub> 54.47 ng/L, FT <sub>3</sub> 21.71 pg/mL
甲状腺免疫	TRAb > 40.00 IU/L, A-TG 1292.00 IU/mL, A-TPO 590.40 IU/mL, TG 105.40 $\mu\text{g}/L$
风湿免疫全套	IgG 11.12 g/L, IgA 2.89 g/L, IgM 1.67 g/L, C3 0.87 g/L, C4 0.34 g/L, ANA < 1:100, Anti- <i>ul-nRNP</i> (-), Anti- <i>sm</i> (-), Anti- <i>SSA</i> (-), Anti- <i>Ro-52</i> (-), Anti- <i>SSB</i> (-), Anti- <i>jo-1</i> (-), Anti- <i>Scl-70</i> (-), Anti- <i>B</i> (-), Anti- <i>dsDNA</i> (-), Anti- <i>nucleosome</i> (-), Anti- <i>histone</i> (-), Anti- <i>rRNP</i> (-)
ANCA	P-ANCA(-), C-ANCA(-)
血沉	6 mm/h
凝血功能	D-D 4.31 $\mu\text{g}/\text{mL}$ FEU, PT 14.9 s, PTA 101.0%, INR 0.99, Fib 3.21 g/L, ATPP 32.5 s, TT 16.3 s

注:ALT,丙氨酸转氨酶;ANA,抗核抗体;ANCA,抗中性粒细胞胞浆抗体;AST,天门冬氨酸转氨酶;A-TG,甲状腺球蛋白抗体;A-TPO,甲状腺过氧化物酶抗体;ATPP,活化部分凝血活酶时间;C,补体;cTnI,心肌肌钙蛋白I;D-D,D-D二聚体;eGFR,肾小球滤过率;FEU,国际计量单位;Fib,纤维蛋白原;Ig,免疫球蛋白;NT-proBNP,N端前脑钠肽;PTA,凝血酶原活动度;TRAb,促甲状腺激素抗体;TG,甲状腺球蛋白;TT,凝血酶时间

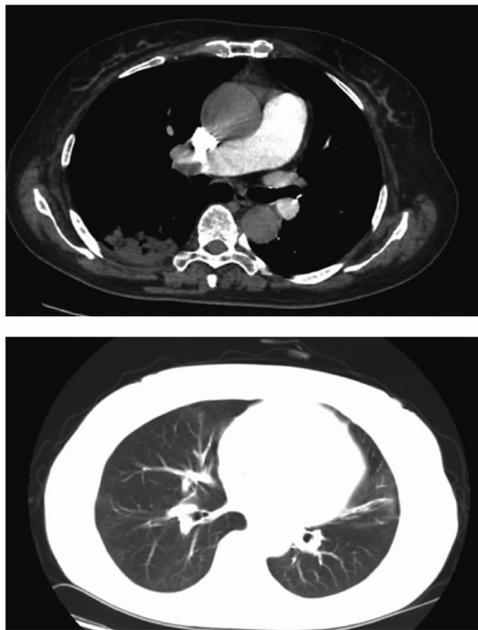


图1 CT-肺动脉血管成像

消瘦、静息时心率过速、特殊眼征、甲状腺肿大等。甲亢并发动静脉血栓易被忽视。1913年Doyle等<sup>[5]</sup>第一次报道了1例甲亢合并脑血栓的临床病例。Grine等<sup>[6]</sup>2013年报道了2例年轻甲亢患者发生PE。2例患者均无血栓形成危险因素,考虑与甲亢患者凝血功能异常相关。甲亢高凝状态也有引起心肌梗死的高危风险。笔者在2019年也报道了1例

罕见的甲亢合并无痛性心肌梗死的临床病例<sup>[7]</sup>。

大量临床研究也证实甲亢患者可合并凝血功能异常及静脉血栓<sup>[8~15]</sup>,见表2。Kim等<sup>[14]</sup>认为甲亢患者发生PE及深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)的绝对比例相对较低,仅0.7%,但相较于非甲亢人群,其发病风险显著增加(HR 1.56~6.5)<sup>[9,10,12,15]</sup>。Debeij等<sup>[8]</sup>报道甲亢患者发生血栓的风险与FT<sub>4</sub>水平正相关,FT<sub>4</sub>>24.4 pmol/L组与FT<sub>4</sub> 15.5~18.9 pmol/L组对比,其血栓形成风险增高2.2倍。另一临床研究同样发现当FT<sub>4</sub>>17 pmol/L时,出现VTE的风险增加2倍<sup>[16]</sup>。

甲状腺激素参与调节凝血因子表达。史海庆等<sup>[17~20]</sup>研究发现甲状腺激素与许多受体和转录因子表达有关联,通过影响凝血因子及参与凝血系统所需蛋白的转录/合成,从而影响凝血。现已证实甲亢患者血浆中多种凝血因子、血管性血友病因子(von Willebrand factor, VWF)、纤维蛋白原和纤酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)水平升高,形成高凝和低纤溶状态<sup>[8,21~28]</sup>,见表3。组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, t-PA)/PAI-1系统是纤维蛋白溶解重要机制,t-PA/PAI-1失衡可引起纤溶异常<sup>[23]</sup>。研究表明,甲亢患者t-PA水平降低、血浆PAI-1水

表2 甲状腺机能亢进的临床终点研究

研究	纳入甲亢人群数	对照人群数	临床结局	结果 (HR 95% CI)	结论	参考文献
Danescu, 2009	633000	908172 (无甲状腺功能障碍)	PE 和 DVT	0.98 (0.96 ~ 1.01)	甲亢与静脉血栓栓塞的风险增加无关	[11]
Lin, 2010	8903	44515 (无甲状腺功能障碍)	PE 和 DVT	2.31 (1.2 ~ 4.45)	甲亢患者患 PE 的风险增加	[12]
Ramagopalan, 2011	101402	313716 (无甲状腺功能障碍)	PE 和 DVT	1.56 (1.23 ~ 1.95)	甲亢与 VTE 风险增加有关	[9]
Kootte, 2012	587		PE 和 DVT	5/587 (2.8 ~ 20.2)	甲亢患者 VTE 的发生率高于预期	[13]
Zöller, 2012	50954	瑞典总人口	PE 和 DVT	6.5 (5.84 ~ 7.23)	甲亢在入院后第一年发生 PE 的风险较高	[10]
Kim, 2013	428		PE、DVT 和 CVT	3/428 (0.7%)	急性甲亢患者发生静脉血栓栓塞的绝对风险较低	[14]
Dekkers	85856	847057 (一般人群)	PE 和 DVT	3.28 (2.71 ~ 3.97)	甲亢患者患静脉血栓栓塞的风险增加	[15]
Debeij, 2014	2177	2826 (无甲状腺功能障碍)	DVT	2.2 (1.0 ~ 4.6)	FT <sub>4</sub> > 24.4 pmol/L 组与 FT <sub>4</sub> 在 15.5 ~ 18.9 pmol/L 组对比,其血栓形成风险增高 2.2 倍	[8]

注:CI,置信区间;CVT,脑静脉血栓形成;DVT,深静脉血栓形成;HR,风险比;PE,肺栓塞

平增加,体内 t-PA / PAI-1 系统处于失衡状态,提示甲亢患者纤溶活性降低<sup>[29]</sup>。凝血酶激活纤溶抑制物(thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI)是一种新近发现的主要由肝脏分泌的存在于血浆中的单链糖蛋白,其被激活后具有抑制纤维蛋白溶解的作用,被认为是凝血与纤溶系统的调节因子。甲亢患者血浆中 TAFI 水平明显升高<sup>[30]</sup>。关于静脉血栓风险因素的大量环境和基因评估(the multiple environmental and genetic assessment of risk factors for venous thrombosis, MEGA)研究将 2177 名甲亢患者和 2826 位健康人的血浆 FT<sub>4</sub>、VWF 和 FVIII 水平对比,发现血浆中 FT<sub>4</sub> 水平与 VWF 和 FVIII 水平呈正相关<sup>[8]</sup>。

在健康人群中,药源性甲亢同样会诱发高凝状态。Zaane 等<sup>[31]</sup>发现健康志愿者服用左甲状腺素后 VWF 活性、FVIII、PAI-1 均显著性升高。另外一项研究纳入 16 名健康男性受试者,口服甲状腺素 0.25 mg/d,利用蛋白组学检测外周血,发现 10 种与出/凝血相关的蛋白表达水平明显降低/升高,且与 FT<sub>4</sub> 水平密切相关,进一步证实了甲状腺激素水平对凝血的影响<sup>[23]</sup>,见表 3。

生理浓度的 FT<sub>4</sub> 可激活人血小板导致三磷酸腺苷释放(脱颗粒)和血小板聚集<sup>[32]</sup>。而整合素 αvβ3

表3 甲状腺功能亢进增加/降低凝血因子

凝血因子	参考文献
升高	
F II	[14]
F V	[14]
F VIII	[7,12]
F IX	[7,12,14,28]
F X	[12,13]
F XI	[14,28]
F X III	[14]
F X III chain B	[28]
SERPin A5°	[14,28]
VWF	[7,12,29,30]
Fibrinogen	[7,12,30,31]
PAI-1	[17,29]
TAFI	[32]
降低	
t-PA	[15]
PLG	[14]
Plasmin	[14]

注:FVIII,第八凝血因子;FIX,第九凝血因子;FX,第十凝血因子;FX III chain B,十三 B 亚基;F II,第二凝血因子;F V,第五凝血因子;FXI,第十一凝血因子;Fibrinogen,纤维蛋白原;PAI-1,纤酶原激活物抑制剂-1;PLG,纤溶酶原;Plasmin,纤维蛋白溶酶;SERPin A5°,丝氨酸蛋白酶抑制剂 A5;TAFI,凝血酶激活纤溶抑制物;t-PA,纤溶酶原激活剂;VWF,血管性血友病因子

可触发这一激活效应。该蛋白由血小板表达分泌,且含有甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, TR)。研究进一步发现 FT<sub>4</sub> 可能通过整合素 αvβ3 而增加血小板-内皮细胞过度粘附的风险,这可能是甲亢高凝状态的另一个分子机制<sup>[33]</sup>。

Elbers 等<sup>[34]</sup>发现甲亢高凝状态可能通过 TRβ 介导。该研究纳入 18 例 TRβ 缺陷的患者(resistance to thyroid hormone receptor β, RTH), 16 例甲亢患者和 18 例甲状腺功能正常受试者。结果显示甲亢患者的凝血和纤溶指标均升高。尽管 RTH 患者的 FT<sub>4</sub> 浓度升高,其凝血和纤溶指标与甲状腺功能正常的对照组无差异。该研究提示甲亢高凝状态可能是通过 TRβ 介导的。

甲亢由于自身免疫反应可造成血管内皮损伤和功能异常。有报道发现 Graves 病患者可出现进展性中大血管炎症改变<sup>[35]</sup>。极少数长期口服丙硫氧嘧啶的甲亢患者可出现抗中性粒细胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)相关性血管炎。丙硫氧嘧啶诱发 ANCA 相关性血管炎于 1992 年由 Stankus 和 Johnson 首次报道<sup>[30]</sup>。其表现为非特异性临床症状<sup>[36]</sup>,可以累及全身多个器官和系统包括皮肤、肾脏、呼吸道、肺脏、关节和凝血系统等<sup>[37]</sup>。

近年来,大量研究证实,自身免疫性血管炎患者急性期直至恢复期体内均可出现血液高凝状态,其发生发展与血小板过度活化、凝血-抗凝系统失衡等多种因素有关<sup>[38]</sup>。免疫性血管损伤时,由于内皮细胞受损,内皮下基质如组织因子、胶原蛋白、vWF 等暴露,血小板粘附、聚集、激活并释放各种炎性介质、细胞因子、粘附分子等,从而激活凝血途径。

目前并没有针对甲亢高凝状态的相关指南及专家共识,笔者认为:①当甲亢患者出现呼吸困难、胸痛、心悸、晕厥等症状时应当考虑到肺栓塞的可能性;②对于长期高 FT<sub>4</sub> 水平的甲亢患者,尤其是 FT<sub>4</sub> 长期处于 17~24.4 pmol/L,在治疗甲亢的同时,需要评估其血栓风险;③若患者出现 D-D 二聚体水平升高,心电图为 S1Q3T3 表现,心脏超声提示肺动脉高压时,应该高度警惕深静脉血栓及肺栓塞的可能性;④对于接受丙硫氧嘧啶治疗的患者,需警惕 ANCA 相关性血管炎的风险。

本例患者 D-D 二聚体水平异常升高,同时出现下肢疼痛等血栓先兆症状 1 个月余,临床医生需考虑血栓形成的可能。患者入院检查 PT、D-D 二聚体定量均高于正常,鉴于其甲亢起病时间长达 20 年,

且 FT<sub>4</sub> 水平远超 17~24.4 pmol/L,且未合并其他发生静脉血栓高风险疾病,考虑右下肢静脉血栓与高 FT<sub>4</sub> 相关。同时,患者心脏超声示肺动脉压升高,应警惕肺栓塞风险。本例患者长期口服丙硫氧嘧啶,尽管其风湿免疫以及 ANCA 相关指标均为阴性,四肢血管超声也均未发现血管炎征象,临床医生仍需警惕 ANCA 相关性血管炎发生的可能性,见表 1。

#### 参考文献

- 1 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组.肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J].中华医学杂志,2018,98(14):1060-1087.
- 2 John A Heit. Epidemiology of venous thromboembolism[J]. Nat Rev Cardiol,2015,12(8):464-474.
- 3 Squizzato A, Romualdi E, Buller HR, et al. Clinical review: thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review[J]. JCEM,2007,92(7):2415-2420.
- 4 Hoefbauer LC, Heufelder AE. Coagulation disorders in thyroid diseases[J]. Eur J endocrinol,1997,136(1):1-7.
- 5 Doyle JB. Obstruction of the longitudinal sinus[J]. Arch Neurol Psychiatr,1927,18(3):374-382.
- 6 Grine S, Charfi N, Kamoun M, et al. Hyperthyroidism: A rare cause of pulmonary embolism: Report of two cases [J], Indi J Endocrinol Metab,2013,17(6):1104-1107.
- 7 Li C, Chen F, Shao S, et al. a silent myocardial infarction with normal coronary arteries associated with graves disease[J]. Heart Lung,2019,48(4):347-350.
- 8 Debeij J, Van Zaane B, Dekkers OM, et al. High levels of procoagulant factors mediate the association between free thyroxine and the risk of venous thrombosis: the MEGA study [J]. J Thromb Haemost, 2014,12(6):839-846.
- 9 Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, et al. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study[J]. BMC Med,2011,9(1):1.
- 10 Zoller B, Li X, Sundquist J, et al. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden[J]. Lancet,2012,379(9812):244-249.
- 11 Danescu LG, Badshah A, Danescu SC, et al. Venous thromboembolism in patients hospitalized with thyroid dysfunction[J]. Clin Appl Thromb Hemost,2009,15(6):76-80.
- 12 Lin HC, Yang LY, Kang JH. Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: a 5-year follow-up study[J]. J Thromb Haemost,2010,8(10):2176-2181.
- 13 Kootte RS, Stuijver DJ, Dekkers OM, et al. The incidence of venous thromboembolism in patients with overt hyperthyroidism: a retrospective multicentre cohort study[J]. Thromb Haemost,2012,107(3):417-422.
- 14 Kim DD, Chunilal S, Young S, et al. A study of venous thrombosis incidence in patients with acute hyperthyroidism[J]. Intern Med J, 2013,43(4):361-365.
- 15 Dekkers OM, Horvath-Puh o E, Cannegieter SC, et al. Acute cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hyperthyroidism: a population-based cohort study[J]. Eur J Endocrinol,2017,176(1):1-9.

- 16 Michiels JJ, Schroyens W, et al. Acquired von Willebrand syndrome type 1 in hypothyroidism; reversal after treatment with thyroxine. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2001, 7(2): 113-115.
- 17 史海庆, 郝明巨, 凌欣, 等. 甲亢患者血浆 Fib、APTT 和 D2D 水平检测及意义[J]. *江苏医药*, 2010, 36(11): 1264-1265.
- 18 Salloum-Asfar S, Boelen A, Reitsma PH, et al. The immediate and late effects of thyroid hormone (triiodothyronine) on murine coagulation gene transcription[J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(5): e0127469.
- 19 Baumgartner-Parzer SM, Wagner L, Reining G, et al. Increase by triiodothyronine of endothelin-1, fibronectin and von Willebrand factor in cultured endothelial cells[J]. *J Endocrinol*, 1997, 154(2): 231-239.
- 20 Shih CH, Chen SL, Yen CC, et al. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins [J]. *Endocrinology*, 2004, 145: 2804-2814.
- 21 Stuijver DJ, van Zaane B, Romualdi E, et al. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108(06): 1077-1088.
- 22 Lippi G, Franchini M, Targher G, et al. Hyperthyroidism is associated with shortened APTT and increased fibrinogen values in a general population of unselected outpatients [J]. *J Thromb Hemost*, 2009, 28(03): 362-365.
- 23 Engelmann B, Bischof J, Dirk AL, et al. Effect of experimental thyrotoxicosis onto blood coagulation: a proteomics study [J]. *Eur Thyroid J*, 2015, 4(Suppl 1): 119-124.
- 24 Pietzner M, Engelmann B, Kacprowski T, et al. Plasma proteome and metabolome characterization of an experimental human thyrotoxicosis model [J]. *BMC Med*, 2017, 15(1): 6.
- 25 Horacek J, Maly J, Sviliak I, et al. Prothrombotic changes due to an increase in thyroid hormone levels. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(5): 537-542.
- 26 Poplawska-Kita A, Szelachowska M, Modzelewska A, et al. Endothelial dysfunction in Graves' disease [J]. *Adv Med Sci*, 2013, 58(1): 31-37.
- 27 Lippi G, Franchini M, Targher G, et al. Hyperthyroidism is associated with shortened aPTT and increased fibrinogen values in a general population of unselected outpatients [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 28(3): 362-365.
- 28 Erem C, Ucuncu O, Yilmaz M, et al. Increased thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and decreased tissue factor pathway inhibitor in patients with hypothyroidism [J]. *Endocrine*, 2009, 35(1): 75-80.
- 29 van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* [J]. 2000, 95(9): 2855-2859.
- 30 Stankus SJ, Johnson NT. Propylthiouracil-induced hypersensitivity vasculitis presenting as respiratory failure [J]. *Chest*, 1992, 102(5): 1595-1596.
- 31 Van Zaane B, Squizzato A, Debeij J, et al. Alterations in coagulation and fibrinolysis after levothyroxine exposure in healthy volunteers: a controlled randomized crossover study [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(9): 1816-1824.
- 32 Mousa SS, Davis FB, Davis PJ, et al. Human platelet aggregation and degranulation is induced in vitro by L-thyroxine, but not by 3,5,3',5'-tetraiodo-L-thyronine or diiodothyropropionic acid (DITPA) [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2010, 16(3): 288-293.
- 33 Schlenker EH, Hora M, Liu Y, et al. Effects of thyroidectomy, T4, and DITPA replacement on brain blood vessel density in adult rats [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 294(5): R1504-R1509.
- 34 Elbers LP, Moran C, Gerdes VE, et al. The hypercoagulable state in hyperthyroidism is mediated via the thyroid hormone beta receptor pathway [J]. *Eur J Endocrinol*, 2016.
- 35 Ito H, Yokoi S, Yokoyama K, et al. Progressive stenosis and radiological findings of vasculitis over the entire internal carotid artery in moyamoya vasculopathy associated with graves' disease: a case report and review of the literature [J]. *Bio Med Central*, 2019, 19(1).
- 36 Dolman KM, Gans RO, Vervaat TJ, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy [J]. *Lancet*, 1993, 342(8872): 651-652.
- 37 Gunton JE, Stiel J, Caterson R J, et al. Anti-thyroid drugs and ANCA positive vasculitis. A case report and review of the literature [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(1): 13-16.
- 38 周敏, 徐西华, 李晓辉, 川崎病血液高凝状态的研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2007, 34(3): 190-192.

(2020-04-20 收稿 2021-03-17 修回)

(上接第 337 页)

- 4 左晓华, 廖晨. 碳酸司维拉姆与高通量透析对维持性血液透析患者高磷血症的临床疗效观察 [J]. *当代医学*, 2020, 26(6): 146-148.
- 5 陆再英, 钟南山, 内科学(第 8 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社. 2013. 540-541.
- 6 宋明爱, 闫灵芝. 司维拉姆治疗慢性肾衰竭维持性血液透析患者高磷血症的疗效 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40(9): 1302-1305.
- 7 刘智楠, 郑慧, 郭向辉. 碳酸司维拉姆联合常规治疗对慢性肾衰竭合并高磷血症患者血清炎症因子及 HO-1, iPTH 水平的影响 [J]. *中国药房*, 2018, 29(5): 683-686.
- 8 霍延红, 张鑫, 张文博, 等. 碳酸司维拉姆治疗维持性透析患者高磷血症的有效性和安全性 [J]. *武警医学*, 2019, 30(1): 64-67.
- 9 徐巧莹, 赵蕙琛, 李晓静, 等. 碳酸司维拉姆辅助治疗尿毒症合并高磷血症效果观察 [J]. *山东医药*, 2017, 57(26): 83-85.
- 10 兰莎, 张国胜. 司维拉姆治疗慢性肾衰竭维持性血液透析患者高磷血症的有效性以及对炎症因子的影响 [J]. *中国医学创新*, 2018, 15(32): 142-144.
- 11 Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 26(2): 429-447.

(2021-05-18 收稿 2021-06-24 修回)