

## 临床研究

## · 综述 ·

## 碳酸锂致肾性尿崩症的研究进展

朱航毅<sup>1,2</sup> 赵一璟<sup>2</sup> 史雨清<sup>1,2</sup> 杨昱<sup>2</sup> 王昆<sup>2</sup><sup>1</sup>南京医科大学研究生院 211166; <sup>2</sup>南京医科大学附属江宁医院内分泌科 211100

通信作者:王昆, Email: doc\_kunwang@163.com

**【摘要】** 碳酸锂是治疗甲状腺功能亢进症的药物,肾性尿崩症(NDI)是其常见的肾脏不良反应。碳酸锂对肾脏的影响与锂的累计剂量和暴露的持续时间有关,长期使用锂盐治疗可能会导致不可逆的肾脏疾病。碳酸锂可通过降低水通道蛋白 2(AQP2)基因的转录水平、诱导集合管重构、引起肾脏线粒体功能障碍等途径引起 NDI。近年来本病的治疗方法从传统治疗手段到新型药物治疗策略,取得了一定的研究进展。本文就碳酸锂诱导 NDI 的发病机制和治疗策略等方面的研究进展予以综述。

**【关键词】** 碳酸锂;甲状腺功能亢进症;肾性尿崩症;水通道蛋白 2

**基金项目:**国家自然科学基金(81870542);江苏省中医药管理局国家中医临床研究基地(江苏省中医药研究院)开放课题项目(JD2019SZXYB08);南京市卫生科技发展专项资金项目(YKK18208)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210530-05078

**Research progress of nephrogenic diabetes insipidus induced by carbonate lithium** Zhu Hangyi<sup>1,2</sup>, Zhao Yijing<sup>2</sup>, Shi Yuqing<sup>1,2</sup>, Yang Yu<sup>2</sup>, Wang Kun<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Nanjing Medical University Graduate School, Nanjing 211166, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, the Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China

Corresponding author: Wang Kun, Email: doc\_kunwang@163.com

**【Abstract】** Lithium carbonate is a therapeutic drug for hyperthyroidism. The most common renal side effect is nephrogenic diabetes insipidus. The effect of lithium carbonate on kidney is related to the duration of exposure and the cumulative dose of lithium. Long-term use of lithium will lead to irreversible kidney injury. Lithium carbonate can induce nephrogenic diabetes insipidus by reducing the transcription level of Aquaporin 2 (AQP2) gene, leading to collecting duct remodeling, and causing renal mitochondrial dysfunction. In recent years, some progress has been appeared in the treatment of this disease from traditional treatment to new drug treatment strategy. This article reviews the research progress on the pathogenesis and treatment of nephrogenic diabetes insipidus induced by lithium carbonate.

**【Keywords】** Lithium carbonate; Hyperthyroidism; Nephrogenic diabetes insipidus; Aquaporin 2

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81870542); Jiangsu Administration of Traditional Chinese Medicine, The National Clinical Research Base of Traditional Chinese Medicine (Jiangsu Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine) Open Project (JD2019SZXYB08); Nanjing Health Science and Technology Development Special Fund Project(YKK18208)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210530-05078

碳酸锂是一种抗躁狂症药,临床主要用来治疗躁狂性精神分裂症,但事实上,碳酸锂也有抗甲状腺作用,它能抑制甲状腺激素的合成和释放,降低机体甲状腺激素水平,改善甲状腺功能亢进(甲亢)患者的临床症状<sup>[1]</sup>。然而,碳酸锂的治疗量和中毒量差距小,在使用过程中容易出现锂中毒,临床使用应注意把握用药剂量。碳酸锂的不良反应有尿浓缩能力

降低、甲状旁腺功能减退和体重增加、肥厚型心肌病等。碳酸锂对肾脏的毒副作用可导致肾性尿崩症(NDI)、蛋白尿、肾小管性酸中毒、肾病综合征、慢性间质性肾炎等<sup>[2]</sup>。

NDI 是碳酸锂治疗常见的肾脏不良反应,长期服用碳酸锂治疗的患者 NDI 的发生率高达 40%<sup>[3]</sup>。McKnight 等<sup>[4]</sup>发现在接受碳酸锂治疗的人群中,平

均肾小球滤过率(eGFR)降低了 6.22 ml/min, 平均尿浓缩能力降低了 15%。使用碳酸锂治疗的人群, 出现持续烦渴、多饮、多尿、低比重尿应考虑 NDI 的发生。诊断依据如下: (1) 尿量多, 可达 4~10 L/d。 (2) 低渗尿, 尿渗透压多低于 300 mOsm/(kg · H<sub>2</sub>O), 尿比重<1.010。 (3) 禁水试验不能使尿量减少、尿比重和尿渗透压升高。去氨加压素(DDAVP)或抗利尿激素(ADH)治疗亦无明显效果。碳酸锂治疗引起肾小管对水重吸收功能障碍可能与肾脏对 ADH 抵抗有关, 但目前临床尚未有测定碳酸锂治疗引起 NDI 患者 ADH 或肽素的相关研究<sup>[5]</sup>。

一项碳酸锂不良反应报告分析显示, 使用碳酸锂患者的肾损害可能与锂的累计剂量和暴露的持续时间有关<sup>[6]</sup>。表现为多尿、尿频等症状的泌尿系统损害病例中, 73% 患者用药剂量 1.0~2.0 g/d, 27% 患者用药剂量<1.0 g/d。使用碳酸锂出现多尿等不良反应时间从 1 d 至 1 年不等, 绝大部分在用药后 3 个月内出现。在临床用药过程中应密切监测血锂浓度, 减少其不良反应。即使将碳酸锂戒断, 多数肾功能损伤仍然是不可逆的, 早期发现肾功能受损并进行相关干预对防止发展为终末期肾病至关重要<sup>[7]</sup>。

碳酸锂如何引起肾脏浓缩能力降低, 进而导致尿崩症, 下面将从碳酸锂降低水通道蛋白 2(AQP2) 基因的转录水平、诱导集合管重构、引起肾脏线粒体功能障碍 3 个方面来探讨, 并研究碳酸锂引起肾性尿崩症的机制。

## 1 碳酸锂引起 NDI 的机制

NDI 是一种肾小管对水重吸收功能障碍的疾病, 是由于肾脏对 ADH 部分或完全抵抗造成的。正常情况下, ADH 由下丘脑视上核、室旁核分泌, 在垂体后叶储存并释放, 作用于集合管主细胞中的 AQP2。在 ADH 的刺激下, AQP2 促进集合管对水的重吸收。使用碳酸锂治疗时, 锂离子通过管腔膜上皮细胞的钠离子通道进入集合管主细胞, 锂离子还能通过磷酸钠共转运蛋白进入主细胞, 从而干扰 ADH 的信号传导, 降低集合管水的通透性<sup>[8]</sup>。

1.1 碳酸锂可能降低 AQP2 基因的转录水平 碳酸锂可能通过降低 AQP2 基因的转录水平从而降低 AQP2 的表达、抑制水的重吸收。Kortenoeven 等<sup>[9]</sup>发现, 在小鼠肾皮质集合管主细胞(mpkCCD)进行锂盐治疗 4 h 后, AQP2 的信使核糖核酸(mRNA)前体下降到治疗前的 40% 以下, 而 AQP2 的 mRNA 水平没有明显下降。锂盐治疗 6 h 后, AQP2 mRNA 和 mRNA 前体水平平均下降 30%~40%, 并持续 24 h。

1.2 碳酸锂可能诱导集合管重构 碳酸锂可能诱导集合管重构从而影响原尿重吸收。Christensen

等<sup>[10]</sup>研究发现, 随着碳酸锂的治疗时间增加, 集合管中主细胞比例下降而闰细胞比例上升, 原尿重吸收能力随之下降。de Groot 等<sup>[11]</sup>用脱氧核糖核酸(DNA)图像细胞仪和免疫印迹发现, 碳酸锂能促进小鼠肾集合管主细胞增殖, 但增殖细胞中有相当一部分在 G2 晚期被阻滞, 所以主细胞/闰细胞比例降低。细胞比例改变引起的集合管重构会影响原尿重吸收。

1.3 碳酸锂可能导致肾脏线粒体功能障碍 锂盐引起肾损伤的机制亦可能源于线粒体损伤。Ommati 等<sup>[12]</sup>的研究评估了锂盐对肾脏组织线粒体功能的影响及其与药物诱导的肾毒性的相关性。将离体大鼠线粒体暴露于锂盐中, 锂盐能显著降低线粒体脱氢酶活性, 使线粒体去极化, 线粒体腺苷三磷酸(ATP)含量下降。在锂盐处理的动物中, 肾组织活检显示肾小球坏死和肾小管损伤。可见, 锂致线粒体损伤可能在锂盐致肾毒性机制中起重要作用。

## 2 碳酸锂引起 NDI 的治疗方法

目前锂诱导 NDI 主要治疗手段为传统药物治疗, 包括钠离子通道阻断剂、噻嗪类利尿剂、前列腺素合成酶抑制剂等, 可单用亦可联合用药, 通过采取个体化的综合治疗方式缓解多尿等症状, 预防肾功能进一步损伤。近年来, 新型药物的出现也为 NDI 的治疗提供了一些新的策略, 这些药物从改善多尿症状到保护肾脏功能等多方面发挥作用, 目前很多新型药物的临床试验正在进行中, 其疗效和安全性也待进一步评估。

### 2.1 传统药物治疗

2.1.1 钠离子通道阻断剂 阿米洛利是一种强效保钾利尿药, 能抑制肾小管和集合管上上皮钠通道, 抑制锂离子重吸收, 减少锂离子蓄积。阿米洛利对碳酸锂治疗引起的 NDI 有预防和治疗作用。在—项锂盐诱导的慢性肾脏间质纤维化动物模型试验中, 与对照组比较, 5 个月的阿米洛利治疗能部分缓解锂诱导的 NDI, 并限制锂盐诱导的进一步肾纤维化<sup>[13]</sup>。阿米洛利能部分缓解碳酸锂治疗引起的多尿, 可以作为碳酸锂诱导 NDI 的治疗选择。

2.1.2 噻嗪类利尿剂 噻嗪类药物(HCTZ)治疗后 AQP2 和钠转运体上调可能是该药物治疗 NDI 的机制。Kim 等<sup>[14]</sup>采用半定量免疫印迹法和免疫组织化学方法研究了 HCTZ 对锂盐饲养的 NDI 大鼠集合管上 AQP2 和钠通道的影响。在喂养锂盐 4 周后, HCTZ 治疗组大鼠尿量明显减少, 而对照组大鼠的尿量没有变化。HCTZ 处理的大鼠尿液渗透压也高于对照组的大鼠尿液渗透压。全肾匀浆半定量免疫印迹显示, HCTZ 处理后, 碳酸锂诱导的 AQP2

表达下调有部分恢复。HCTZ 处理增加了大鼠肾脏对 HCTZ 敏感的 NaCl 共同转运体和钠通道的表达。

**2.1.3 前列腺素合成酶抑制剂** 非选择性前列腺素合成酶抑制剂吲哚美辛也是改善锂盐治疗诱导的 NDI 的有效治疗药物,目前关于该药物的作用机制相关研究尚不明确。Allen 等<sup>[15]</sup>报道了 1 例吲哚美辛治疗碳酸锂诱导 NDI 的临床案例。该患者在停用碳酸锂后仍有尿量增多的症状,在单剂量使用吲哚美辛后,出现显著尿量下降并且尿渗透压上升,这一症状的改善持续了数小时,并且和肾血流动力学无关。在随后长期治疗的 3 个月,患者的多尿症状进一步改善,并且对肾功能无不良影响。

## 2.2 新型药物治疗策略

**2.2.1 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂** P2Y<sub>12</sub> 受体是一种 G<sub>i</sub>-耦联受体。P2Y<sub>12</sub> 受体在集合管主细胞中表达, P2Y<sub>12</sub> 受体的激活可降低细胞环磷酸腺苷(cAMP)水平, P2Y<sub>12</sub> 受体不可逆拮抗剂氯吡格雷可能增加 cAMP 水平。Zhang 等<sup>[16]</sup>研究发现,氯吡格雷可显著改善锂诱导的多尿,改善尿液浓缩能力和增加 AQP2 蛋白表达,逆转锂诱导的水排泄增加,并且不影响血液或肾脏组织中锂水平。

**2.2.2 选择性磷酸二酯酶(PDE)抑制剂** 选择性 PDE5 抑制剂枸橼酸西地那非可抑制环磷酸鸟苷(cGMP)的降解,提高细胞内 cGMP 水平能增加主细胞中 AQP2 表达。在锂诱导的 NDI 大鼠中,枸橼酸西地那非改善了多尿症状,增加了尿渗透压,表明枸橼酸西地那非可以减少锂诱导的 NDI 大鼠的多尿症状<sup>[17]</sup>。

**2.2.3 表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂** EGFR 抑制剂也能增加 AQP2 的表达从而减少尿量。厄洛替尼是一种选择性 EGFR 抑制剂,临床多用于治疗晚期非小细胞肺癌和胰腺癌。予以锂诱导的 NDI 小鼠厄洛替尼治疗 5 d 后,收集管主细胞中 AQP2 表达显著增加,尿量减少 45%<sup>[18]</sup>。但厄洛替尼有一些不良反应,包括腹泻、疲劳、皮疹、间质性肺炎等。这些不良反应可能会妨碍厄洛替尼作为 NDI 的治疗方案之一。

**2.2.4 他汀类药物** 近年来,用于治疗高胆固醇血症的各种他汀类药物,被提出可用于治疗 NDI<sup>[19]</sup>。一项横断面研究发现,他汀类药物与较低的 NDI 风险相关( $n=71$  例碳酸锂治疗者)。他汀类药物服用者中有 0%(0/17) 出现 NDI,未服用他汀类药物者中有 20.4%(11/54) 出现 NDI( $P=0.055$ ),表明他汀类药物可能对 NDI 有治疗作用<sup>[20]</sup>。

**2.2.5 二甲双胍** 二甲双胍是 2 型糖尿病患者降糖药物中的一线用药和药物联合中的基本用药。最

近研究发现,二甲双胍是 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)激活剂,可通过增加 AQP2 磷酸化来增加水的渗透性。在啮齿动物 NDI 模型中,二甲双胍增加了髓质内层 AQP2 和尿素通道蛋白(UT-A1)表达,并增加了尿渗透压<sup>[21]</sup>。在锂诱导 NDI 动物模型对照实验中发现,NDI 小鼠血浆渗透压升高,尿渗透压降低。二甲双胍治疗后,小鼠血浆渗透压平均由 328.17 mOsm/kg 降低至 306.33 mOsm/kg( $P=0.004$ ),尿渗透压由 349.67 mOsm/kg 增加至 754.50 mOsm/kg( $P=0.001$ )<sup>[22]</sup>。

综上所述,碳酸锂在长期使用过程中易出现肾脏损害的不良反应,锂盐对肾脏的损害常与暴露时间和浓度有关。目前针对碳酸锂所致 NDI 的治疗选择有利尿剂、前列腺素合成酶抑制剂等传统药物,也有 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂、选择性 PDE 抑制剂等新型药物,从减少多尿症状、增加尿渗透压、保护肾脏等各方面起到治疗效果。患者需定期检测肾功能和血清锂浓度,定制个体化治疗方案。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Sekulić V, Rajić M, Vlaković M, et al. The effect of short-term treatment with lithium carbonate on the outcome of radioiodine therapy in patients with long-lasting Graves' hyperthyroidism [J]. *Ann Nucl Med*, 2017, 31(10): 744-751. DOI: 10.1007/s12149-017-1206-z.
- [2] Łukawska E, Frankiewicz D, Izak M, et al. Lithium toxicity and the kidney with special focus on nephrotic syndrome associated with the acute kidney injury: a case-based systematic analysis [J]. *J Appl Toxicol*, 2021, 41(12): 1896-1909. DOI: 10.1002/jat.4167.
- [3] Peri A, Giuliani C. Management of euvoletic hyponatremia attributed to SIADH in the hospital setting [J]. *Minerva Endocrinol*, 2014, 39(1): 33-41. DOI: 10.1007/s10545-014-9692-9.
- [4] McKnight RF, Adida M, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2012, 379(9817): 721-728. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61516-X.
- [5] Kavanagh C, Uy NS. Nephrogenic diabetes insipidus [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2019, 66(1): 227-234. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.09.006.
- [6] 张纾,林强,孙立伟,等. 652 例碳酸锂不良反应报告分析 [J]. *中国药物警戒*, 2018, 15(4): 234-239. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2018.04.010.
- [7] Ossani GP, Uceda AM, Acosta JM, et al. Role of oxidative stress in lithium-induced nephropathy [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 191(2): 412-418. DOI: 10.1007/s12011-018-1617-2.
- [8] Thomas L, Xue J, Dominguez Rieg JA, et al. Contribution of NHE3 and dietary phosphate to lithium pharmacokinetics [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 128: 1-7. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.11.008.
- [9] Kortenoeven ML, Schweer H, Cox R, et al. Lithium reduces aquaporin-2 transcription independent of prostaglandins [J]. *Am J*



- Physiol Cell Physiol, 2012, 302(1): C131-140. DOI: 10. 1152/ajpcell. 00197. 2011.
- [10] Christensen BM, Kim YH, Kwon TH, et al. Lithium treatment induces a marked proliferation of primarily principal cells in rat kidney inner medullary collecting duct[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 291(1): F39-48. DOI: 10. 1152/ajprenal. 00383. 2005.
- [11] de Groot T, Alsady M, Jaklofsky M, et al. Lithium causes G2 arrest of renal principal cells[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(3): 501-510. DOI: 10. 1681/ASN. 2013090988.
- [12] Ommati MM, Niknahad H, Farshad O, et al. In vitro and in vivo evidence on the role of mitochondrial impairment as a mechanism of lithium-induced nephrotoxicity[J]. Biol Trace Elem Res, 2021, 199(5): 1908-1918. DOI: 10. 1007/s12011-020-02302-9.
- [13] Kalita-De Croft P, Bedford JJ, Leader JP, et al. Amiloride modifies the progression of lithium-induced renal interstitial fibrosis[J]. Nephrology (Carlton), 2018, 23(1): 20-30. DOI: 10. 1111/nep. 12929.
- [14] Kim GH, Lee JW, Oh YK, et al. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(11): 2836-2843. DOI: 10. 1097/01. ASN. 0000143476. 93376. 04.
- [15] Allen HM, Jackson RL, Winchester MD, et al. Indomethacin in the treatment of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus[J]. Arch Intern Med, 1989, 149(5): 1123-1126. DOI: 10. 1001/archinte. 150. 11. 2420b.
- [16] Zhang Y, Peti-Peterdi J, Muller CE, et al. P2Y12 receptor localizes in the renal collecting duct and its blockade augments arginine vasopressin action and alleviates nephrogenic diabetes insipidus[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(12): 2978-2987. DOI: 10. 1681/ASN. 2014010118.
- [17] Sanches TR, Volpini RA, Massola Shimizu MH, et al. Sildenafil reduces polyuria in rats with lithium-induced NDI[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 302(1): F216-225. DOI: 10. 1152/ajprenal. 00439. 2010.
- [18] Cheung PW, Nomura N, Nair AV, et al. EGF receptor inhibition by erlotinib increases aquaporin 2-mediated renal water reabsorption[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(10): 3105-3116. DOI: 10. 1681/ASN. 2015080903.
- [19] Schoot TS, Molmans THJ, Grootens KP, et al. Systematic review and practical guideline for the prevention and management of the renal side effects of lithium therapy[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2020, 31: 16-32. DOI: 10. 1016/j. euroneuro. 2019. 11. 006.
- [20] Fotso Soh J, Torres-Platas SG, Beaulieu S, et al. Atorvastatin in the treatment of Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: the protocol of a randomized controlled trial[J]. BMC Psychiatry, 2018, 18(1): 227. DOI: 10. 1186/s12888-018-1793-9.
- [21] Klein JD, Wang Y, Blount MA, et al. Metformin, an AMPK activator, stimulates the phosphorylation of aquaporin 2 and urea transporter A1 in inner medullary collecting ducts[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2016, 310(10): F1008-1012. DOI: 10. 1152/ajprenal. 00102. 2016.
- [22] Tas HI, Sancak EB. Protective effect of metformin on lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: an experimental study in rats[J]. Adv Clin Exp Med, 2021, 30(11): 1185-1193. DOI: 10. 17219/acem/140403.

(收稿日期: 2021-05-30)

(上接第 460 页)

- [27] Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation[J]. Thyroid, 2014, 24(1): 27-34. DOI: 10. 1089/thy. 2013. 0367.
- [28] Rondeau G, Fish S, Hann LE, et al. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression[J]. Thyroid, 2011, 21(8): 845-853. DOI: 10. 1089/thy.
- [29] Kwon H, Oh HS, Kim M, et al. Active surveillance for patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single center's experience in Korea[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(6): 1917-1925. DOI: 10. 1210/jc. 2016-4026.
- [30] Jeon MJ, Kim WG, Kwon H, et al. Clinical outcomes after delayed thyroid surgery in patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 177(1): 25-31. DOI: 10. 1530/EJE-17-0160.
- [31] Haymart MR, Miller DC, Hawley ST. Active surveillance for low-risk cancers- a viable solution to overtreatment[J]. N Engl J Med, 2017, 377(3): 203-206. DOI: 10. 1056/NEJMp1703787.
- [32] 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. DOI: 10. 1089/thy. 2016. 0229.
- [33] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会 (CATO). 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识(2016 版)[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(10): 405-411. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-8179. 2016. 10. 001.
- [34] 中国医师协会甲状腺肿瘤消融治疗技术专家组, 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会, 中国医师协会介入医师分会超声介入专业委员会, 等. 甲状腺良性结节、微小癌及颈部转移性淋巴结热消融治疗专家共识(2018 版)[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(10): 768-773. DOI: 10. 11735/j. issn. 1004-0242. 2018. 10. A006.
- [35] Wang MH, Liu X, Wang Q, et al. Safety and efficacy of ultrasound-guided thermal ablation in treating T1aN0M0 and T1bN0M0 papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 952113. DOI: 10. 3389/fendo. 2022. 952113.
- [36] Mauri G, Hegedüs L, Bandula S, et al. European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 Clinical Practice Guideline for the Use of Minimally Invasive Treatments in Malignant Thyroid Lesions[J]. Eur Thyroid J, 2021, 10(3): 185-197. DOI: 10. 1159/000516469.
- [37] Lee MC, Kim MJ, Choi HS, et al. Postoperative thyroid-stimulating hormone levels did not affect recurrence after thyroid lobectomy in patients with papillary thyroid cancer[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2019, 34(2): 150-157. DOI: 10. 3803/EnM. 2019. 34. 2. 150.
- [38] Auer J, Scheibner P, Mische T, et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation[J]. Am Heart J, 2001, 142(5): 838-842. DOI: 10. 1067/mhj. 2001. 119370.

(收稿日期: 2022-09-15)