

# 左旋甲状腺素凝胶剂治疗大鼠甲状腺功能减退模型的初步研究

白庆双<sup>1</sup> 柴锦燕<sup>2</sup> 李宁<sup>2</sup> 谭建<sup>2</sup> 孟召伟<sup>2</sup> 吴彩兰<sup>1</sup>

<sup>1</sup>天津市第四中心医院、天津医科大学第四中心临床学院核医学科 300140; <sup>2</sup>天津医科大学总医院核医学科 300052

通信作者:谭建, Email: tanpost@163.com

**【摘要】** 目的 考察左旋甲状腺素( $L-T_4$ )凝胶剂对甲状腺功能减退(简称甲减)大鼠模型的初步治疗效果。方法 取健康成年清洁级 Wistar 大鼠 30 只(雌雄各半,2 月龄),完全随机设计分为 6 组(每组 5 只),1 组为正常对照组,另外 5 组腹腔注射<sup>131</sup>I 18.5 MBq 制备甲减模型;其中 3 组隔日分别给予每 100 g 体质量 0.2 g(高剂量组)、0.1 g(中剂量组)、0.05 g(低剂量组) $L-T_4$  凝胶;1 组每日给予每 100 g 体质量 0.1 g 空白凝胶;另 1 组每日灌胃每 100 g 体质量 5  $\mu$ g  $L-T_4$  钠片(优甲乐)。利用放射免疫分析法和化学发光免疫分析法分别于给药第 2、4 和 8 周测定血清甲状腺素总量( $TT_4$ )、游离三碘甲状腺原氨酸( $FT_3$ )、游离甲状腺素( $FT_4$ )、促甲状腺激素(TSH)的含量。采用单因素方差分析和 Bonferroni 检验分析数据。结果 给药第 2 周,与正常对照组相比,口服优甲乐组  $TT_4$ 、 $FT_4$  降低,TSH 增高,差异均有统计学意义[ $TT_4$ :(65.04 $\pm$ 8.20)与(40.34 $\pm$ 1.41) nmol/L, $FT_4$ :(29.63 $\pm$ 4.03)与(18.03 $\pm$ 2.76) pmol/L,TSH:(6.04 $\pm$ 0.80)与(10.07 $\pm$ 1.01) mU/L; $F$ 值:60.081~108.128, $t$ 值:-4.44~4.86,均  $P$ <0.05];而  $L-T_4$  凝胶剂低剂量组的  $TT_4$  [(67.88 $\pm$ 14.27) nmol/L]、 $FT_3$  [(4.04 $\pm$ 0.84) pmol/L]、 $FT_4$  [(33.76 $\pm$ 7.71) pmol/L]、TSH [(8.20 $\pm$ 0.40) mU/L]与正常对照组 [ $FT_3$ :(4.45 $\pm$ 0.34) pmol/L] 的差异均无统计学意义( $t$ 值:0.44~2.61,均  $P$ >0.05)。给药第 4 周, $L-T_4$  凝胶剂低剂量组、口服优甲乐组和正常对照组的  $TT_4$ 、 $FT_3$ 、 $FT_4$ 、TSH 差异均无统计学意义( $F$ 值:34.527~90.976, $t$ 值:-0.95~0.35,均  $P$ >0.05)。给药第 8 周, $L-T_4$  凝胶剂低剂量组和口服优甲乐组的  $TT_4$ 、 $FT_3$ 、 $FT_4$ 、TSH 差异均无统计学意义( $t$ 值:-0.71~1.03,均  $P$ >0.05);一直到第 8 周,2 组各指标差异也均无统计学意义( $F$ 值:47.239~160.679, $t$ 值:-0.58~1.02,均  $P$ >0.05)。结论  $L-T_4$  凝胶剂对大鼠甲减具有明显的治疗作用,其起效快、效果平稳,治疗效果优于  $L-T_4$  钠片(优甲乐)。

**【关键词】** 甲状腺功能减退症;甲状腺素;疾病模型;动物;大鼠

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201110-00407

## Preliminary study of levo-thyroxine gel in the treatment of hypothyroidism in rat model

Bai Qingshuang<sup>1</sup>, Chai Jinyan<sup>2</sup>, Li Ning<sup>2</sup>, Tan Jian<sup>2</sup>, Meng Zhaowei<sup>2</sup>, Wu Cailan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Tianjin Fourth Central Hospital, the Fourth Central Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300140, China; <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Tan Jian, Email: tanpost@163.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the therapeutic effect of levo-thyroxine ( $L-T_4$ ) gel on hypothyroidism in rat model. **Methods** A total of 30 Wistar rats (15 males, 15 females, 2-month age) were completely randomized into 6 groups ( $n=5$  per group) with one group as the normal control and the other 5 groups were established as the hypothyroidism models by intraperitoneal injection of 18.5 MBq <sup>131</sup>I. Of the 5 hypothyroidism groups, 3 groups were given 0.2 g (high-dose group), 0.1 g (medium-dose group) and 0.05 g (low-dose group)  $L-T_4$  gel per 100 g body mass on alternate days, respectively, one group was given 0.1 g blank gel per 100 g body mass daily and the other group was given 5  $\mu$ g levo-thyroxine sodium tablets (Euthyrox) per 100 g body mass daily. The levels of total thyroxine ( $TT_4$ ), free triiodothyronine ( $FT_3$ ), free thyroxine ( $FT_4$ ) and thyroid stimulating hormone (TSH) in serum were determined by radioimmunoassay and chemiluminescence immunoassay at 2, 4 and 8 weeks after administration, respectively. One-way analysis of variance and Bonferroni test were used for data analysis. **Results** At 2 weeks after administration, compared with the normal control group,  $TT_4$ ,  $FT_4$  decreased and TSH increased in the oral Euthyrox group ( $TT_4$ :(65.04 $\pm$ 8.20) vs (40.34 $\pm$ 1.41) nmol/L,  $FT_4$ :(29.63 $\pm$ 4.03) vs (18.03 $\pm$ 2.76) pmol/L, TSH:(6.04 $\pm$ 0.80) vs (10.07 $\pm$ 1.01) mU/L;  $F$  values: 60.081~108.128,  $t$  values: from -4.44 to 4.86, all  $P$ <

0.05)。However,  $TT_4$  ( $(67.88 \pm 14.27)$  nmol/L),  $FT_3$  ( $(4.04 \pm 0.84)$  vs  $(4.45 \pm 0.34)$  pmol/L),  $FT_4$  ( $(33.76 \pm 7.71)$  pmol/L) and TSH ( $(8.20 \pm 0.40)$  mU/L) in the  $L-T_4$  gel low-dose group showed no significant differences with the normal control group ( $t$  values: 0.44–2.61, all  $P > 0.05$ )。At 4 weeks after administration, there were no significant differences of  $TT_4$ ,  $FT_3$ ,  $FT_4$  and TSH between the  $L-T_4$  gel low-dose group/the oral Euthyrox group and the normal control group ( $F$  values: 34.527–90.976,  $t$  values: from -0.95 to 0.35, all  $P > 0.05$ )。The differences of  $TT_4$ ,  $FT_3$ ,  $FT_4$  and TSH were not significant between the  $L-T_4$  gel low-dose group and the oral Euthyrox group ( $t$  values: from -0.71 to 1.03, all  $P > 0.05$ ) , which was still not significantly different at 8 weeks ( $F$  values: 47.239–160.679,  $t$  values: from -0.58 to 1.02, all  $P > 0.05$ )。

**Conclusions**  $L-T_4$  gel has obvious therapeutic effect on hypothyroidism in rats. Its effect is fast and stable, and its therapeutic effect is better than  $L-T_4$  sodium tablets (Euthyrox)。

**【Key words】** Hypothyroidism; Thyroxine; Disease models, animal; Rats

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201110-00407

甲状腺功能减退(简称甲减)的患病率约为 5%~10%<sup>[1]</sup>,亚临床甲减患病率高于临床,其发病隐匿,病程较长,患者缺乏特异症状和体征<sup>[2]</sup>。左旋甲状腺素(levo-thyroxine,  $L-T_4$ )是治疗甲减的首选药物,但  $L-T_4$  片剂的治疗指数较窄,容易出现治疗不足或治疗过度的情况<sup>[3]</sup>。药物凝胶可以通过皮肤内外环境间浓度差,以一定速率穿过角质层和真皮层再经过体内循环到达作用部位发挥疗效<sup>[4]</sup>。本研究研制并初步实验一种经皮给药治疗甲减的  $L-T_4$  凝胶剂,应用于甲减大鼠模型评价其治疗效果。

## 材料与方法

1.试剂和动物。碘( $^{131}I$ )化钠购自成都中核高通同位素股份有限公司。 $L-T_4$  购自大连美仑生物技术有限公司(批号:MB14661,纯度 $\geq 98.5\%$ )。 $L-T_4$  钠片(优甲乐)购自德国默克公司。 $L-T_4$  凝胶剂制剂工艺为质量分数 20%聚乙烯醇(青岛天力源生物技术有限公司)、质量分数 5%丙三醇(天津市化学试剂公司)、质量分数 2%氮酮(天津市化学试剂公司)、质量分数 6%油酸(天津市化学试剂公司)。实验动物选择健康成年清洁级 Wistar 大鼠,2 月龄,180~220 g,雌雄各半,共 30 只,购自北京军事医学科学院动物研究中心,实验动物合格证号:SCXK-2015-003。饲养条件:温度控制在 22~25°C,14 h 灯光和 10 h 黑夜循环,空气湿度 60%~70%。

2.实验方法。30 只大鼠完全随机设计分为 6 组(每组 5 只),其中 1 组作为正常对照组,不予任何处理;其余 5 组大鼠腹腔皮肤注射 1 ml 浓度为 18.5 GBq/L 的 $^{131}I$ (经紫外线照射消毒 15 min)。注射 $^{131}I$ 后 1 周,开始自内眦静脉取血,每周取 1 次。利用放射免疫分析法测定血清甲状腺素总量(total thyroxine,  $TT_4$ ) ;利用化学发光免疫分析法测定血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine,  $FT_3$ )、游离甲状腺素(free thyroxine,  $FT_4$ )、促甲状腺激素(thyroid

stimulating hormone, TSH)。  $TT_4$  检测试剂盒购自南京信帆生物技术有限公司;其余检测试剂盒均购自德国 Siemens 公司,检测范围: $TT_4$  1.28~310.00 nmol/L,  $FT_3$  0.3~30.8 pmol/L,  $FT_4$  1.3~155.0 pmol/L, TSH 0.008~150.000 mU/L。实验第 2 周大鼠出现甲减症状,分别给予  $L-T_4$  凝胶剂和优甲乐;给药前 1 d 按体质量腹腔注射质量分数 10%水合氯醛(0.3 ml/100 g),仔细脱毛。将处理好背部皮肤的甲减大鼠随机区组设计分为 5 组(每组 5 只):A 组,  $L-T_4$  凝胶剂高剂量组,按体质量隔日抹 0.2 g/100 g;B 组,  $L-T_4$  凝胶剂中剂量组,按体质量隔日抹 0.1 g/100 g;C 组,  $L-T_4$  凝胶剂低剂量组,按体质量隔日抹 0.05 g/100 g;D 组,口服优甲乐组,每日按体质量灌胃 5  $\mu$ g/100 g;E 组,空白凝胶剂组,按体质量每日抹 0.1 g/100 g。逆着毛发生长方向背部涂抹  $L-T_4$  凝胶剂,涂抹完手动固定 10 min,待成膜后再单笼饲养;连续给药 2,4 和 8 周。

3.统计学处理。采用 IBM SPSS 22.0 软件分析数据。符合正态分布的定量资料用  $\bar{x} \pm s$ ;2 组间比较采用两独立样本  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Bonferroni 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1.大鼠甲减模型的制备。对照组和甲减组大鼠体质量差异无统计学意义[(370.62 $\pm$ 23.42)和(367.0 $\pm$ 36.62) g; $t=0.21$ , $P>0.05$ ]。腹腔注射 $^{131}I$ 后 2 周,甲减组大鼠开始出现畏寒、嗜睡、食欲不振、毛皮粗糙、反应迟钝等症状;血清  $TT_4$ 、 $FT_3$ 、 $FT_4$  降低,TSH 升高(表 1),显示造模成功。

2.治疗后结果(表 2)。实验第 2 周,  $L-T_4$  高剂量组大鼠出现体质量下降、食量增加、饮水量增多、烦躁跳动、对周围环境声音敏感、睡眠时间缩短等症状。空白凝胶剂组仍表现为甲减症状。与正常对照组相比,  $L-T_4$  凝胶剂高剂量组、中剂量组的  $TT_4$ 、 $FT_4$  增高,TSH 降低,差异均有统计学意义( $F$  值:60.081~

108.128,  $t$  值:  $-7.12 \sim 5.27$ , 均  $P < 0.05$ ); 口服优甲乐组的  $TT_4$ 、 $FT_4$  降低, TSH 增高, 差异也均有统计学意义( $t$  值:  $-4.44 \sim 4.86$ , 均  $P < 0.05$ ); 而  $L-T_4$  凝胶剂低剂量组的  $TT_4$ 、 $FT_3$ 、 $FT_4$ 、TSH 与正常对照组差异无统计学意义( $t$  值:  $0.44 \sim 2.61$ , 均  $P > 0.05$ )。  $L-T_4$  凝胶剂低剂量组和口服优甲乐组的  $TT_4$ 、 $FT_4$  差异有统计学意义( $t$  值:  $4.27, 6.03$ , 均  $P < 0.05$ ), 而  $FT_3$ 、TSH 差异无统计学意义( $t$  值:  $1.94, 2.26$ , 均  $P > 0.05$ )。与空白凝胶剂组比较,  $L-T_4$  凝胶剂高、中、低剂量组、口服优甲乐组的  $TT_4$ 、 $FT_4$ 、 $FT_3$  均增高, 而 TSH 降低, 差异均有统计学意义( $t$  值:  $-19.16 \sim 15.51$ , 均  $P < 0.05$ )。

表 1 实验 2 周后甲减组与正常组大鼠血清  $TT_4$ 、 $FT_3$ 、 $FT_4$ 、TSH 含量的比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	$TT_4$ (nmol/L)	$FT_3$ (pmol/L)	$FT_4$ (pmol/L)	TSH (mU/L)
对照组	65.10±9.20	4.40±0.48	29.73±3.73	6.00±0.80
甲减组	3.51±1.20	0.54±0.29	2.63±1.52	16.00±3.00
$t$ 值	10.43	6.45	16.87	13.56
$P$ 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: 对照组 5 只, 甲减组 25 只; 甲减为甲状腺功能减退的简称;  $FT_3$  为游离三碘甲状腺原氨酸,  $FT_4$  为游离甲状腺素, TSH 为促甲状腺激素,  $TT_4$  为甲状腺素总量

实验第 4 周,  $L-T_4$  凝胶剂低剂量组、口服优甲乐组与正常对照组的  $TT_4$ 、 $FT_4$ 、 $FT_3$ 、TSH 差异均无统计学意义( $F$  值:  $34.527 \sim 90.976$ ,  $t$  值:  $-0.95 \sim$

$0.35$ , 均  $P > 0.05$ );  $L-T_4$  凝胶剂低剂量组和口服优甲乐组的  $TT_4$ 、 $FT_4$ 、TSH、 $FT_3$  差异均无统计学意义( $t$  值:  $-0.71 \sim 1.03$ , 均  $P > 0.05$ ), 一直到第 8 周,  $L-T_4$  凝胶剂低剂量组和口服优甲乐组各指标差异也均无统计学意义( $F$  值:  $47.239 \sim 160.679$ ,  $t$  值:  $-0.58 \sim 1.02$ , 均  $P > 0.05$ )。

## 讨 论

经皮给药系统是在人体的皮肤表面给药, 药物通过角质层到达真皮层、毛细血管后进入体循环发生疗效, 达到防治疾病目的的一种新型制剂<sup>[5]</sup>, 其优点为药物吸收不受食物、胃肠道 pH 值等因素影响, 可避免肝脏首过效应等<sup>[6]</sup>。凝胶剂具有方便使用、易于清洗、黏度适宜、无刺激性等特点<sup>[7]</sup>, 现已广泛应用于缓释、控释系统<sup>[8]</sup>。本研究  $L-T_4$  凝胶剂最佳制剂工艺为质量分数 20% 聚乙烯醇、质量分数 5% 丙三醇、质量分数 2% 氮酮和质量分数 6% 油酸, 利用氮酮与乙醇、丙三醇等的协同促渗效应, 使药物能够快速有效地穿过皮肤间隙或干扰皮肤角质双分子层的结构, 提高药物的透皮吸收率, 达到治疗疾病的目的。一项盐酸川芎嗪在 3 种动物皮肤上的体外透皮实验显示, 背部皮肤的透皮吸收效果及贮库效果均优于腹部皮肤<sup>[9]</sup>。药物通过背部皮肤慢慢吸

表 2 不同组别大鼠给药不同时间后血清  $TT_4$ 、 $FT_3$ 、 $FT_4$ 、TSH 测定结果( $\bar{x} \pm s$ )

分组	$TT_4$ (nmol/L)			$FT_3$ (pmol/L)		
	第 2 周	第 4 周	第 8 周	第 2 周	第 4 周	第 8 周
A	93.46±10.37	113.61±13.28	123.68±10.70	7.74±2.16	9.44±2.56	10.85±2.46
B	97.65±15.53	107.71±12.46	110.42±13.40	6.13±0.84	7.13±0.34	7.53±0.67
C	67.88±14.27	67.28±9.10	67.50±4.93	4.04±0.84	4.19±0.42	4.18±0.66
D	40.34±1.41	62.44±8.74	64.53±6.68	2.79±0.10	4.03±0.58	4.24±0.77
E	3.01±1.57	3.23±1.33	3.31±1.43	0.45±0.25	0.56±0.39	0.44±0.25
F	65.04±8.20	68.11±6.80	67.80±5.20	4.45±0.34	4.55±0.78	4.38±0.58
$F$ 值	60.081	87.406	137.066	30.904	34.527	47.239
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

  

分组	$FT_4$ (pmol/L)			TSH (mU/L)		
	第 2 周	第 4 周	第 8 周	第 2 周	第 4 周	第 8 周
A	40.12±2.15	45.01±4.55	47.01±3.55	0.14±0.08	0.20±0.10	0.20±0.10
B	43.37±3.49	40.37±5.49	45.27±3.40	0.24±0.07	0.21±0.10	0.21±0.10
C	33.76±7.71	34.58±2.38	32.79±1.21	8.20±0.40	5.40±0.50	5.14±0.82
D	18.03±2.76	31.70±4.04	30.98±3.44	10.07±1.01	6.00±1.20	5.61±0.50
E	2.88±1.44	2.33±1.02	2.43±1.72	16.00±2.91	16.01±2.94	15.99±2.96
F	29.63±4.03	30.73±6.54	29.48±2.73	6.04±0.80	6.04±0.79	6.04±0.80
$F$ 值	67.500	57.562	160.679	108.128	90.976	96.512
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 各组大鼠均为 5 只; A 组为左旋甲状腺素( $L-T_4$ )凝胶剂高剂量组, 按体质量隔日抹 0.2 g/100 g; B 组为  $L-T_4$  凝胶剂中剂量组, 按体质量隔日抹 0.1 g/100 g; C 组为  $L-T_4$  凝胶剂低剂量组, 按体质量隔日抹 0.05 g/100 g; D 组为口服  $L-T_4$  钠片(优甲乐)组, 每日按体质量灌胃 5  $\mu$ g/100 g; E 组为空白凝胶剂组, 按体质量每日抹 0.1 g/100 g; F 组为正常对照组, 不做治疗处理

收后,大部分可进入血液循环,重新分布到组织中。

目前国内除口服剂型外,尚无其他甲状腺激素剂型,而甲减患者多为终身服药,其中儿童甲减特别是新生儿、幼儿需要天天喂药,十分不便。早期治疗对先天性甲减患儿尤其关键<sup>[10]</sup>。妊娠期甲减可能导致自然流产、早产、死产以及胎儿不良结果<sup>[11]</sup>。有研究表明早期应用  $L-T_4$  纠正母体低甲状腺素血症或亚临床甲减,可改善后代神经智力发育、增加智力运动评分<sup>[12]</sup>。为此本研究拟研制一种经皮给药进行治疗的新剂型,扩大治疗手段,以满足不宜或不便口服药的患者的治疗需要;同时,凝胶剂给药方便、操作简单,以上均为  $L-T_4$  凝胶剂的临床开发和应用提供了科学依据。

本研究结果表明,  $L-T_4$  凝胶剂对大鼠甲减具有明显的治疗作用。即使凝胶剂低剂量组血清  $TT_4$ 、 $FT_3$ 、 $FT_4$ 、TSH 与空白凝胶剂组的差异也具有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),而且  $L-T_4$  凝胶剂组药物起效快,治疗后第 2 周的血清  $TT_4$ 、 $FT_3$ 、 $FT_4$ 、TSH 即可达到正常大鼠水平,且能平稳持续到治疗后第 8 周;而口服  $L-T_4$  钠片(优甲乐)组血药浓度需要到治疗后第 4 周才能相对平稳。到第 8 周时,低剂量  $L-T_4$  凝胶剂组与口服  $L-T_4$  钠片(优甲乐)组治疗效果相当。以上结果初步证明,  $L-T_4$  凝胶剂优于  $L-T_4$  钠片(优甲乐)。由于本研究样本量较小,下一步需扩大样本量,延长观察时间进行更深入的研究。此外,儿童用药还需要进一步更加严密的用药剂量的探索,今后可进一步优化处方和工艺,更好地满足临床用药的需要。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Castellana M, Castellana C, Giovannella L, et al. Prevalence of gastrointestinal disorders having an impact on tablet levothyroxine absorption: should this formulation still be considered as the first-line therapy? [J]. *Endocrine*, 2020, 67(2): 281-290. DOI: 10.1007/s12020-019-02185-4.
- [2] 王婷婷,单凤玲,陆汉魁.不同化学发光免疫分析系统检测亚临床甲状腺功能减退症血清促甲状腺激素的结果对比[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(6): 342-345. DOI: 10.

3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.06.005.

- Wang TT, Shan FL, Lu HK. Comparison of different chemiluminescence immunoassay analyzers for determination of serum thyroid stimulating hormone in patients with suspicious subclinical hypothyroidism [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(6): 342-345. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.06.005.
- [3] Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism [J]. *Endocrine*, 2019, 66(1): 18-26. DOI: 10.1007/s12020-019-02023-7.
- [4] Ling MH, Chen MC. Dissolving polymer microneedle patches for rapid and efficient transdermal delivery of insulin to diabetic rats [J]. *Acta Biomater*, 2013, 9(11): 8952-8961. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.06.029.
- [5] Marwah H, Garg T, Goyal AK, et al. Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(2): 564-578. DOI: 10.3109/10717544.2014.935532.
- [6] Tsai LC, Chen CH, Lin CW, et al. Development of multifunctional nanoparticles self-assembled from trimethyl chitosan and fucoidan for enhanced oral delivery of insulin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 126: 141-150. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.182.
- [7] Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery [J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(11): 1261-1268. DOI: 10.1038/nbt.1504.
- [8] Caddeo C, Sales OD, Valenti D, et al. Inhibition of skin inflammation in mice by diclofenac in vesicular carriers: liposomes, ethosomes and PEVs [J]. *Int J Pharm*, 2013, 443(1-2): 128-136. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.12.041.
- [9] 冷扬,王晖.盐酸川芎嗪在 3 种 SPF 动物皮肤上的透过作用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2004, 14(5): 276-279. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2004.05.006.
- Leng Y, Wang H. A permeation action of ligustrazine hydrochloride on the skin of three kinds of SPF laboratory animals [J]. *Chin J Comp Med*, 2004, 14(5): 276-279. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2004.05.006.
- [10] Leung A, Leung A. Evaluation and management of the child with hypothyroidism [J]. *World J Pediatr*, 2019, 15(2): 124-134. DOI: 10.1007/s12519-019-00230-w.
- [11] 查金顺,蒋艳,谢龙,等.甲亢<sup>131</sup>I 治疗后育龄妇女妊娠期甲状腺功能评估 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(4): 355-356. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.04.017.
- Zha JS, Jiang Y, Xie L, et al. Evaluation of thyroid function in pregnant women after <sup>131</sup>I therapy for hyperthyroidism [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(4): 355-356. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.04.017.
- [12] Khan I, Okosieme OE, Lazarus JH. Current challenges in the pharmacological management of thyroid dysfunction in pregnancy [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(1): 97-109. DOI: 10.1080/17512433.2017.1253471.

(收稿日期:2020-11-10)