

肝脏疾病与甲状腺功能状态

陈芳, 涂相林

陈芳, 南昌大学附属感染病医院, 南昌市第九医院肝三科
江西省南昌市 330002

涂相林, 南昌大学附属感染病医院, 南昌市第九医院感染
一科 江西省南昌市 330002

涂相林, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事病毒性肝炎慢性
化、肝硬化、药物性肝损害的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文由陈芳与涂相林共同完成。

通讯作者: 涂相林, 主任医师, 硕士生导师, 330002, 江西省
南昌市洪都中大道167号, 南昌大学附属感染病医院, 南昌市
第九医院感染一科. tuxl_01@163.com
电话: 0791-88499600

收稿日期: 2017-06-30

修回日期: 2017-07-26

接受日期: 2017-08-14

在线出版日期: 2017-10-08

Liver diseases and thyroid functional status

Fang Chen, Xiang-Lin Tu

Fang Chen, Third Department of Liver Diseases, the
Affiliated Infectious Disease Hospital of Nanchang
University and the Ninth Hospital of Nanchang, Nanchang
330002, Jiangxi Province, China

Xiang-Lin Tu, First Department of Infectious Diseases,
the Affiliated Infectious Disease Hospital of Nanchang
University and the Ninth Hospital of Nanchang, Nanchang
330002, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiang-Lin Tu, Chief Physician,
First Department of Infectious Diseases, the Affiliated
Infectious Disease Hospital of Nanchang University and
the Ninth Hospital of Nanchang, 167 Hongdu Middle
Avenue, Nanchang 330002, Jiangxi Province,
China. tuxl_01@163.com

Received: 2017-06-30

Revised: 2017-07-26

Accepted: 2017-08-14

Published online: 2017-10-08

Abstract

The liver is closely related to the thyroid function. On one hand, many liver diseases can cause abnormal thyroid function, such as hepatitis B virus (HBV) infection, hepatitis C virus (HCV) infection, liver cirrhosis, and nonalcoholic fatty liver disease. Thyroid dysfunction is also commonly caused by interferon alpha treatment for anti-HBV or HCV therapy. On the other hand, thyroid diseases such as hyperthyroidism or hypothyroidism can result in abnormal liver function. In addition, liver injury can also be frequently caused by antithyroid drugs or levothyroxine of over conventional doses. The causal relationship between abnormal liver function and thyroid dysfunction remains unclear.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Abnormal liver function; Abnormal thyroid function; Hepatitis C virus; Interferon alpha; Antithyroid drugs

Chen F, Tu XL. Liver diseases and thyroid functional status. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(28): 2503-2509 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2503.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i28.2503>

摘要

许多肝脏疾病会出现甲状腺功能异常, 引起肝炎的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染及肝炎本身可以出现甲状腺功能异常, 抗HBV、HCV治疗的干扰素 α 引起甲状腺功能异常也很常见。肝硬化、非酒精性脂肪性肝

背景资料

病毒性肝炎和甲状腺功能水平之间的关系在20世纪80年代国内就有学者关注, 但真正引起普遍关注的还是干扰素用于病毒性肝炎抗病毒治疗过程中出现的并发症-甲亢。在后续的研究发现, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染可以引起甲状腺功能异常, 肝功能受损程度与甲状腺功能有相关性, 代谢性肝病非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)与甲状腺功能也关系密切。研究甲状腺激素水平预测肝脏损伤程度具有临床应用价值, 值得探索。

同行评议者

林潮双, 博士, 主任医师, 中山大学附属第三医院; 汤绍涛, 主任医师, 华中科技大学同济医院附属协和医院; 邢卉春, 教授, 主任医师, 博士, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病科

■ 研发前沿

HBV、HCV感染引起免疫系统的损伤机制, 应用甲状腺激素水平构建肝损伤程度预测模型, 甲亢合并重型肝炎(肝衰竭)的治疗方案都是值得探索的课题。

病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)可以出现甲状腺功能异常, 但是NAFLD与甲状腺功能异常的因果关系未阐明。同时, 甲状腺疾病如甲状腺功能亢进(甲亢)、甲状腺功能减退(甲减)也可以出现肝功能异常。抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)和超常规剂量左旋甲状腺素均可导致肝损害, 但以ATD更多见。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝功能异常; 甲状腺功能异常; 丙型肝炎病毒; 干扰素 α ; 抗甲状腺药物

核心提要: 肝功能异常与甲状腺功能状态存在一定的相关性, 甲状腺激素水平变化预测肝损伤程度有一定的应用价值, 值得进一步研究。有些免疫学指标可以预测甲状腺疾病肝损伤的风险。甲亢合并重型肝炎(肝衰竭), ^{131}I 治疗和人工肝支持治疗是可供选择的的治疗方法。

陈芳, 涂相林. 肝脏疾病与甲状腺功能状态. 世界华人消化杂志 2017; 25(28): 2503-2509 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2503.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i28.2503>

0 引言

肝脏是人体重要而复杂的代谢功能器官, 是甲状腺激素的结合、转化、外周脱碘以及甲状腺结合球蛋白合成的场所, 部分甲状腺激素的灭活也发生在肝脏。病毒性肝炎与甲状腺激素的关系早在20世纪80年代我国学者就有关关注, 近十多年以来相关研究增多。肝炎病毒感染可以引起甲状腺激素水平改变, 干扰素 α 治疗病毒性肝炎引起甲状腺功能改变尤其是甲亢更是常见, 肝损伤程度不同甲状腺激素水平可能不同。另外, 甲状腺疾病可以出现肝功能异常, 甲亢引起肝功能异常的机制可能是多因素参与^[1]; 而治疗甲亢的药物也会引起肝损害。甲减引起肝损害已有报道^[2], 甲状腺功能减退(甲减)与非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的关系也引起了关注^[3,4]。本文就肝脏疾病与甲状腺功能状态进行综述, 旨在提高临床对肝脏疾病和甲状腺疾病的认识, 提高诊断和治疗水平。

1 肝脏疾病导致甲状腺功能异常

1.1 肝炎病毒导致甲状腺功能异常

1.1.1 乙型肝炎病毒导致甲状腺功能异常: 慢性

乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)一般认为是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)作为启动因子, 由免疫介导的肝损害, 同时CHB患者有少部分存在如皮肤、关节、肌肉、肾脏以及脉管和神经系统等组织器官损伤的肝外表现^[5,6], 其中临床中HBV相关性肾炎相对多见。Graves'病是甲亢最常见的病因之一, 国外偶见HBV感染引起Graves'病的报道^[7], 我国是CHB高发国家, 临床上HBV感染合并Graves'病的报道并不少见^[8,9], 但HBV感染是否是Graves'病的病因之一, 仍需要进一步研究。如果HBV感染有证据作为Graves'病的确切病因, 那么抗HBV治疗可能会使患者受益。

1.1.2 丙型肝炎病毒导致甲状腺功能异常: 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染呈全球分布, 是世界性健康问题。慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)感染不仅引起肝脏病变, 还可诱发全身免疫反应, 引起自身免疫性疾病和/或淋巴组织增殖性疾病, 与免疫相关的疾病主要有混合性冷球蛋白血症、冷球蛋白血症性脉管炎、B细胞非霍奇金淋巴瘤、Sicca综合征、关节痛/肌痛、自身抗体阳性(其中抗甲状腺抗体占12%)等^[10]。中国HCV感染肝外表现的研究提示: 疲劳、2型糖尿病、肾损害、淋巴瘤、发热、甲减等相对多见^[11]。HCV感染与甲状腺自身免疫具有密切的相关性^[12-16], 但是, HCV感染导致甲状腺功能异常的确切机制并未阐明。主要用两种理论来解释: (1)分子模拟理论; (2)旁路激活理论。根据分子模拟理论, HCV感染甲状腺组织后可诱导甲状腺组织表达更多的自身抗原, 而HCV蛋白与甲状腺组织抗原有部分共同的氨基酸序列, 相似结构, 可引起机体对自身抗原产生交叉免疫反应, 造成甲状腺组织的损伤^[17]。根据旁路激活理论, 感染甲状腺组织的HCV通过炎症细胞因子诱导局部炎症反应, 导致了静止的自身反应性T细胞的激活, 发生自身免疫性损伤^[18]。有研究^[19]显示: HCV包膜蛋白E2可以与甲状腺细胞表达的CD81受体结合, 启动促炎因子白介素-8的释放, 支持旁路激活理论。也有动物实验^[20]支持这一理论。另外, HCV还可以通过改变免疫应答来触发甲状腺的自身免疫反应^[21], 或者直接作用于甲状腺细胞或者两者均有^[19]。在对CHC患者甲状腺组织的研究^[22]发现, 在甲状腺上皮细胞中可以检测到HCV-RNA的正链和反链, 提示

创新点
本文系统阐述了甲状腺激素水平与肝损伤程度的相关性, 尤其是重型肝炎(肝衰竭)和肝硬化, 以及NAFLD与甲状腺功能关系的最新临床研究进展。

在甲状腺细胞中可能存在完整的HCV-RNA合成过程. 对甲状腺细胞系的研究^[23]也得出了相似的结果, 推测HCV感染甲状腺细胞可能导致局部炎症反应和初始的免疫损伤. 遗传易感性在HCV诱导的甲状腺炎的过程中可能也发挥作用^[19]. 在具有遗传特质的患者中, 高水平的内源性干扰素 α 可能参与了自身免疫性甲状腺疾病的进展, 其他的趋化因子如干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)和IFN- γ 诱导的趋化因子CXCL10可能也参与了这一过程^[24]. 甲状腺内的IFN- γ 高表达和甲状腺细胞分泌CXCL10也支持他们参与了自身免疫性甲状腺功能紊乱^[25,26]. 但是也有研究^[27]表明, HCV感染的患者确实存在CXCL10的升高, 但是和甲减没有相关性. 我国学者对基因1型CHC干扰素加利巴韦林治疗诱发的甲状腺功能障碍的研究^[28]发现, 治疗前低CXCL10水平与发生甲状腺功能障碍相关. 总之, HCV感染引起甲状腺功能紊乱已经被越来越多的证据所证实, 提示我们在诊治CHC的过程中, 要关注肝外表现, 尤其是甲状腺疾病.

1.2 病毒性肝炎患者的甲状腺功能异常 病毒性肝炎最常见的类型是CHB和CHC. CHB和CHC除了具有慢性肝炎的表现外, 少数患者并发肝外表现, 包括甲状腺功能异常. 我国学者对病毒性肝炎患者的甲状腺激素水平的研究较多, 有些结果也不一致. 病毒性肝炎一般都有病程经过, 每个阶段机体的功能状态都不一样. 另外急性肝炎和慢性肝炎的病理过程不一样, 轻、中、重度和重型肝炎的病理过程也不一样. 有的病例病因也不一样. 因此, 结果的不一致可能是病例的选择差异导致的. 对于急性乙型肝炎患者, 血清甲状腺激素TT4、TT3、FT4、FT3水平升高, 短期可恢复正常, TSH变化不大^[29]. 对于轻、中度损伤的急性肝炎甲状腺激素水平有TT4高, 但FT4正常^[30]. 对于慢性肝炎甲状腺激素水平的研究, 由于肝损伤程度差别大, 选择的病例也有差异, 结果就有可能不一致. 肝损伤轻的慢性肝炎, 甲状腺激素水平变化不大; 如果肝损伤达到肝硬化程度, 就应该按肝硬化的分级来研究了^[31]. 重型肝炎(肝衰竭)由于有终末期肝病模型评分参照, 结果应该可靠一些. 在对HBV相关的慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的研究发现, ACLF的TT4、TT3、FT3、TSH均比CHB要低, FT4

则相反, TSH可作为ACLF严重性和预后的预测因子^[32]. 较早对急性重型肝炎(FH)的研究^[33]显示: 低TT3、高rT3、rT3/T3比率是评估FH严重性和预后有用的预测因子. 近期对急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)甲状腺激素水平变化的研究^[34]显示: TT4升高的ALF患者, 其病情严重性越大, 预后越差, 与我国学者的结果相似^[32]. 肝衰竭时出现高TT4, 可能与脱碘酶的活性减低有关, 结果是导致T4转化成T3减少^[30]. 看来肝衰竭患者检测TT4仍然值得关注. 研究甲状腺激素水平及其组合预测肝损伤严重程度及预后是临床值得研究的课题.

1.3 肝硬化患者的甲状腺功能状态 慢性肝炎进展到肝硬化时, 激素在肝脏内的代谢会发生改变. 目前对肝硬化严重程度的评估多采用Child-Pugh分级, 有研究^[35]发现, 肝硬化患者的TT4、TT3、FT3、FT4随着肝硬化严重程度的加重而逐渐降低, 与Child-Pugh分级呈负相关, 而TSH变化不明显. 相似的研究^[36-38]也提示TT3下降更明显, 且下降程度与肝硬化严重程度呈正相关, 对HCV相关的失代偿性肝硬化也得出了同样的结论^[39]. HBV和HCV相关肝硬化的研究^[40]也发现, 血清FT3随着肝损伤的加重而下降. 对儿童肝硬化的研究^[41]表明, 血清甲状腺素下降水平与肝硬化的严重程度和疾病进展有相关性, 出现T4水平的下降比没有下降的患者更需要做肝移植. 总之, 随着肝硬化严重程度的加重, 甲状腺素尤其是T3水平下降更明显, 可以作为辅助判断肝硬化严重程度的指标. 但是肝硬化患者没有因为甲状腺素水平下降而出现反馈性的TSH升高, 说明肝硬化并未出现真正的甲状腺功能减低, 具体机制并未阐明, 有些系统性重症患者也会存在类似现象, 有的学者将其称为正常甲状腺功能病态综合征(euthyroid sick syndrome, ESS)^[42].

1.4 慢性肝炎干扰素抗病毒治疗导致甲状腺功能异常 干扰素治疗目前仍然是CHB治疗的方法之一. 在直接抗病毒药问世之前, 干扰素联合利巴韦林治疗几乎是CHC唯一的治疗方法. 临床上干扰素治疗慢性肝炎导致甲状腺功能异常偶有发生. 对干扰素治疗CHB及CHC的回顾性分析发现, 有1/4的患者出现TSH异常, 甲状腺功能减退者占多数, 有抗甲状腺自身抗体阳性的患者有一半发展至甲状腺疾病^[43]. 对干扰

应用要点

本研究应用甲状腺激素水平及其组合预测肝损伤的严重程度具有潜在的临床应用前景; 应用甲状腺激素水平可以预测NAFLD的发病风险; 甲亢合并重型肝炎(肝衰竭)可以应用¹³¹I治疗和人工肝支持治疗。

素治疗CHC的系统分析表明, 患者甲减和甲状腺自身抗体的发生率在很大的范围内, 意味着发生甲减和产生甲状腺自身抗体的原因除了干扰素以外, 可能还与包括HCV病毒本身、遗传背景、环境因素、病理生理因素、干扰素剂量的变化、干扰素的持续使用、甲减的定义/标准差异、不规范的甲状腺功能试验等因素有关^[44]。干扰素治疗CHB时也会发生甲状腺功能异常, 但相对少见^[45], 女性、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体阳性的患者发生甲状腺疾病的风险增加^[46], 并且干扰素治疗结束后甲状腺功能可以恢复正常^[47]。

1.5 其他肝病的甲状腺功能状态 NAFLD被认为是代谢综合征在肝脏的表现, 与环境和生活方式有一定关系, 近年发病率有增多的趋势。我国学者对65岁以上老年人群调查^[48]发现, 血清FT4下降与NAFLD患病风险密切相关。对中年甲状腺功能正常的受试者研究^[49]发现, 高水平的FT3与NAFLD显著性相关, 在绝经期妇女, FT4与NAFLD显负相关。国外学者的研究^[50]显示, FT3/FT4的比率是NAFLD的独立风险因素。大样本的队列研究^[51]也发现, 甲状腺功能正常的拟诊NAFLD的受试者表现为高FT3、低FT4和高FT3/FT4比率。来自欧洲大样本的中位数随访时间达10年的前瞻性队列研究^[52]发现, 高水平的FT4与NAFLD风险下降有相关性, 高水平TSH与NAFLD高风险的纤维化有相关性, 甲减发生NAFLD的风险是甲状腺功能正常者的1.24倍, NAFLD的风险随着从甲减到甲亢的过程逐渐下降, 低的甲状腺功能增加了发生NAFLD的风险。上述研究结果说明, NAFLD患者存在高FT3、低FT4和高TSH, 但是不能说明他们之间的因果关系, 也有可能是一种疾病在两个器官中的表现, 就像自身免疫性肝病和甲状腺疾病的表现, 可以在患者身上同时出现。

2 甲状腺疾病的肝功能异常

内科常见的甲状腺疾病是甲亢(尤其是Graves'病)和甲减。我国大样本的研究显示, 没有使用抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)的Graves'病出现肝功能异常的发生率为62.6%, 而使用ATD是68.1%; 肝功能异常者大多没有临床症状, 轻、中、重度肝损伤的发生率分别是58.5%、34.9%和6.6%; 年龄、病程、快心率、高FT3水平、高促甲状腺激素受体抗体和

TPOAb阳性是Graves'病发生肝功能异常的危险因素^[53]。甲亢合并轻中度肝功能损害临床较为常见, 尽早控制甲亢是治疗的关键, 且一般预后较好; 甲亢患者如果出现ATD诱导的肝损害, 可以给予碳酸锂治疗, 尤其是合并粒细胞下降^[54]。甲亢未治疗或ATD诱导可进展至重型肝炎(肝衰竭), ¹³¹I治疗和人工肝支持治疗是可供选择的治疗方法^[55,56]。对于甲减, 临床多选择激素替代治疗, 口服左旋甲状腺素片。常规剂量的左旋甲状腺素一般不引起肝损害, 由于其有效量与中毒量很接近, 所以增加剂量就有可能导致肝损害^[57]。我们曾诊治1例女性甲减患者, 在服用左旋甲状腺素片治疗后, 症状得到改善。由于需要坚持服药, 患者自行改变方案, 想通过增加每天剂量来缩短疗程, 结果导致药物性肝损害。因此, 甲减患者遵医嘱服药是重要的健康教育内容。

3 结论

肝脏和甲状腺的关系比较密切, 无论是HBV、HCV感染还是由其引起的病毒性肝炎、肝硬化以及干扰素抗病毒治疗, 还是NAFLD, 都可能存在甲状腺功能异常的情况。甲亢、甲减等甲状腺功能异常可以出现肝功能异常, 但是ATD和非医嘱增加左旋甲状腺素剂量, 则有可能导致肝功能异常。因此, 在临床诊治肝脏疾病和甲状腺疾病时, 要考虑到他们之间的相互关系。

4 参考文献

- 1 赵家军. 甲状腺疾病与肝脏. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 165-167
- 2 尹凤荣. 以肝功能异常为主要表现的甲状腺功能减退4例临床分析. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 453-454
- 3 Eshraghian A, Hamidian Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8102-8109 [PMID: 25009382 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8102]
- 4 Nakade Y, Yoneda M. Relationship between Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Thyroid Dysfunction. *Intern Med* 2016; 55: 1941-1942 [PMID: 27477396 DOI: 10.2169/internalmedicine.55.7148]
- 5 Terrier B, Cacoub P. Hepatitis B virus, extrahepatic immunologic manifestations and risk of viral reactivation. *Rev Med Interne* 2011; 32: 622-627 [PMID: 20870315 DOI: 10.1016/j.revmed.2010.08.013]
- 6 Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Immunologic features and HLA associations in chronic viral hepatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 157-164 [PMID: 7806037 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90020-9]
- 7 Cui W, Deng B, Wang W, Liu P. Graves' hyper-

- thyroidism accompanied with acute hepatitis B virus infection: an extrahepatic manifestation? *Virol J* 2016; 13: 80 [PMID: 27206523 DOI: 10.1186/s12985-016-0537-z]
- 8 谢慎威. 以“恶心、呕吐、腹泻”为首发症状的甲亢合并乙肝误诊1例. *西南国防医药* 2008; 18: 312
 - 9 王文, 闻颖, 刘沛. 乙肝病毒感染相关的Graves病、糖尿病1例. *中国医科大学学报* 2011; 40: 88-89
 - 10 Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis* 2016; 3: 3-14 [PMID: 26862398 DOI: 10.1177/2049936115585942]
 - 11 Cheng Z, Zhou B, Shi X, Zhang Y, Zhang L, Chen L, Liu X. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection: 297 cases from a tertiary medical center in Beijing, China. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 1206-1210 [PMID: 24709167]
 - 12 Tomer Y, Villanueva R. Hepatitis C and thyroid autoimmunity: is there a link? *Am J Med* 2004; 117: 60-61 [PMID: 15210391 DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.04.004]
 - 13 Tran A, Quaranta JF, Benzaken S, Thiers V, Chau HT, Hastier P, Regnier D, Dreyfus G, Pradier C, Sadoul JL. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993; 18: 253-257 [PMID: 7687977 DOI: 10.1002/hep.1840180205]
 - 14 Ganne-Carrie N, Medini A, Coderc E, Seror O, Christidis C, Grimbret S, Trinchet JC, Beaugrand M. Latent autoimmune thyroiditis in untreated patients with HCV chronic hepatitis: a case-control study. *J Autoimmun* 2000; 14: 189-193 [PMID: 10677250 DOI: 10.1006/jaut.1999.0360]
 - 15 Antonelli A, Ferri C, Pampana A, Fallahi P, Nesti C, Pasquini M, Marchi S, Ferrannini E. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004; 117: 10-13 [PMID: 15210382 DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.01.023]
 - 16 Obermayer-Straub P, Manns MP. Hepatitis C and D, retroviruses and autoimmune manifestations. *J Autoimmun* 2001; 16: 275-285 [PMID: 11334493 DOI: 10.1006/jaut.2000.0488]
 - 17 Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993; 14: 107-120 [PMID: 8491150]
 - 18 Fournié GJ, Mas M, Cautain B, Savignac M, Subra JF, Pelletier L, Saoudi A, Lagrange D, Calise M, Druet P. Induction of autoimmunity through bystander effects. Lessons from immunological disorders induced by heavy metals. *J Autoimmun* 2001; 16: 319-326 [PMID: 11334498 DOI: 10.1006/jaut.2000.0482]
 - 19 Akeno N, Blackard JT, Tomer Y. HCV E2 protein binds directly to thyroid cells and induces IL-8 production: a new mechanism for HCV induced thyroid autoimmunity. *J Autoimmun* 2008; 31: 339-344 [PMID: 18799285 DOI: 10.1016/j.jaut.2008.08.001]
 - 20 Arata N, Ando T, Unger P, Davies TF. By-stander activation in autoimmune thyroiditis: studies on experimental autoimmune thyroiditis in the GFP+ fluorescent mouse. *Clin Immunol* 2006; 121: 108-117 [PMID: 16916620 DOI: 10.1016/j.clim.2006.03.011]
 - 21 Toubi E, Gordon S, Kessel A, Rosner I, Rozenbaum M, Shoenfeld Y, Zuckerman E. Elevated serum B-Lymphocyte activating factor (BAFF) in chronic hepatitis C virus infection: association with autoimmunity. *J Autoimmun* 2006; 27: 134-139 [PMID: 17029886 DOI: 10.1016/j.jaut.2006.07.005]
 - 22 Bartolomé J, Rodríguez-Iñigo E, Quadros P, Vidal S, Pascual-Miguelañez I, Rodríguez-Montes JA, García-Sancho L, Carreño V. Detection of hepatitis C virus in thyroid tissue from patients with chronic HCV infection. *J Med Virol* 2008; 80: 1588-1594 [PMID: 18649346 DOI: 10.1002/jmv.21269]
 - 23 Blackard JT, Kong L, Huber AK, Tomer Y. Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implications for pathogenesis of hepatitis C virus and thyroiditis. *Thyroid* 2013; 23: 863-870 [PMID: 23259732 DOI: 10.1089/thy.2012.0507]
 - 24 Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Ferrari SM, Ghinoli A, Rotondi M, Ferrannini E. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid* 2006; 16: 563-572 [PMID: 16839258 DOI: 10.1089/thy.2006.16.563]
 - 25 Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, Romagnani P, Ferrari SM, Buonamano A, Ferrannini E, Serio M. High levels of circulating CXCL chemokine ligand 10 are associated with chronic autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5496-5499 [PMID: 15531503 DOI: 10.1210/jc.2004-0977]
 - 26 Caturegli P, Hejazi M, Suzuki K, Dohan O, Carrasco N, Kohn LD, Rose NR. Hypothyroidism in transgenic mice expressing IFN-gamma in the thyroid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1719-1724 [PMID: 10677524 DOI: 10.1073/pnas.020522597]
 - 27 Danilovic DL, Mendes-Correa MC, Chammas MC, Zambrini H, Barros RK, Marui S. Thyroid disturbance related to chronic hepatitis C infection: role of CXCL10. *Endocr J* 2013; 60: 583-590 [PMID: 23291435 DOI: 10.1507/endocrj.EJ12-0321]
 - 28 Zhang RW, Shao CP, Huo N, Li MR, Xi HL, Yu M, Xu XY. Thyroid dysfunction in Chinese hepatitis C patients: Prevalence and correlation with TPOAb and CXCL10. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9765-9773 [PMID: 26361424 DOI: 10.3748/wjg.v21.i33.9765]
 - 29 赵艳娟, 叶春艳, 宋效丹. 急性乙型肝炎患者血清甲状腺激素水平变化. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 161-165
 - 30 Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM* 2002; 95: 559-569 [PMID: 12205333 DOI: 10.1093/qjmed/95.9.559]
 - 31 Kharb S, Garg MK, Puri P, Brar KS, Pandit A, Srivastava S. Assessment of thyroid and gonadal function in liver diseases. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19: 89-94 [PMID: 25593833 DOI: 10.4103/2230-8210.131761]
 - 32 Wu Y, You S, Zang H, Liu H, Mao Y, Mao P, Zhu B, Xu J, Xie G, Guo J, Li D, Xin S, Wan Z. Usefulness of serum thyroid-stimulation hormone (TSH) as

■名词解释

终末期肝病模型(MELD)评分: 是以肌酐、国际标准化比值(international sensitivity index, INR)、胆红素以及肝病病因来评价终末期肝病患者肝功能储备及预后的评分系统。MELD评分的计算公式为: MELD = 3.78 × ln[TBiL(mg/dL)] + 11.2 × ln[INR] + 9.6 × ln[Cr(mg/dL)] + 6.4 × 病因(病因: 胆汁性或酒精性0, 其他1); 正常甲状腺功能病态综合征(ESS): 严重的全身性疾病导致的甲状腺功能检测异常, 而甲状腺本身并无病变的一组临床综合征, 包括低T3综合征、低T4综合征、高T4综合征3种类型, 其中, 低T3综合征最为多见。

□ 同行评价

本文选题很好, 综述肝脏和甲状腺功能的关系, 结合临床工作实际问题进行阐述, 肝脏疾病与甲状腺功能状态, 最近国内外探讨研究的很多, 值得总结, 有一定的临床意义。

- a prognostic indicator for acute-on-chronic liver failure. *Ann Hepatol* 2015; 14: 218-224 [PMID: 25671831]
- 33 Kano T, Kojima T, Takahashi T, Muto Y. Serum thyroid hormone levels in patients with fulminant hepatitis: usefulness of rT3 and the rT3/T3 ratio as prognostic indices. *Gastroenterol Jpn* 1987; 22: 344-353 [PMID: 3114036]
 - 34 Anastasiou O, Sydor S, Sowa JP, Manka P, Katsounas A, Syn WK, Führer D, Gieseler RK, Bechmann LP, Gerken G, Moeller LC, Canbay A. Higher Thyroid-Stimulating Hormone, Triiodothyronine and Thyroxine Values Are Associated with Better Outcome in Acute Liver Failure. *PLoS One* 2015; 10: e0132189 [PMID: 26147961 DOI: 10.1371/journal.pone.0132189]
 - 35 罗欣. 肝硬化严重程度与甲状腺素水平、肝纤维化指标及血清糖链抗原125相关性分析. *临床内科杂志* 2014; 31: 95-97
 - 36 马永华, 刘志斌, 师廷梅. 肝硬化严重程度与甲状腺激素水平相关关系. *临床消化病杂志* 2013; 25: 51-52
 - 37 Mousa HA, Elzein HO, Shrif NM, Elzein AO. Serum Thyroid Hormone Levels in Sudanese Patients with Liver Cirrhosis. *IOSR-JPBS* 2016; 11: 14-18
 - 38 Mansour-Ghanaei F, Mehrdad M, Mortazavi S, Joukar F, Khak M, Atrkar-Roushan Z. Decreased serum total T3 level in hepatitis B and C related cirrhosis by severity of liver damage. *Ann Hepatol* 2012; 11: 667-671 [PMID: 22947527]
 - 39 Hammam AA, Jouda AA, Hashem ME. Serum Total Triiodothyronine versus Free Tetraiodothyronine and TSH in Patients with HCV Related Cirrhosis and Their Correlation to the Severity of Cirrhosis. *Open J Gastroenterol* 2016; 6: 75-82 [DOI: 10.4236/ojgas.2016.63010]
 - 40 Korah TE, El-Zorkany KM, El-Shazly RM, El-ashmawy AR. Relationship between Thyroid hormone levels and severity of HBV and HCV related liver cirrhosis. *Nat Sci* 2014; 12: 89-94
 - 41 Dehghani SM, Haghighat M, Eghbali F, Karamifar H, Malekpour A, Imanieh MH, Malek-Hoseini SA. Thyroid hormone levels in children with liver cirrhosis awaiting a liver transplant. *Exp Clin Transplant* 2013; 11: 150-153 [PMID: 23432574 DOI: 10.6002/ect.2012.0182]
 - 42 Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 329-334 [PMID: 9024211 DOI: 10.1210/jcem.82.2.3745]
 - 43 Orságová I, Rožnovský L, Petroušová L, Konečná M, Kabieszová L, Šafarčík K, Kloudová A. [Thyroid dysfunction during interferon alpha therapy for chronic hepatitis B and C - twenty years of experience]. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2014; 20: 92-97 [PMID: 25702290]
 - 44 Nair Kesavachandran C, Haamann F, Nienhaus A. Frequency of thyroid dysfunctions during interferon alpha treatment of single and combination therapy in hepatitis C virus-infected patients: a systematic review based analysis. *PLoS One* 2013; 8: e55364 [PMID: 23383326 DOI: 10.1371/journal.pone.0055364]
 - 45 Koziellewicz D, Zaleśna A, Dybowska D. Can pegylated interferon α 2a cause development of thyroid disorders in patients with chronic hepatitis B? *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1009-1014 [PMID: 24930451 DOI: 10.1517/14740338.2014.921156]
 - 46 陈学福, 陈小苹, 马晓军, 陈文莉, 黄晶, 罗晓丹. 聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎诱发甲状腺疾病的临床研究. *中华实验和临床病毒学杂志* 2012; 26: 117-119
 - 47 张爱民, 陈铿, 谭行华, 范慧敏. 聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎引起甲状腺功能异常临床分析. *中华实验和临床病毒学杂志* 2012; 26: 218-220
 - 48 Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, Li Y. Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 240-246 [PMID: 21521285 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04016.x]
 - 49 Liu G, Zheng X, Guan L, Jiang Z, Lin H, Jiang Q, Zhang N, Zhang Y, Zhang X, Yu C, Guan Q. Free triiodothyronine levels are positively associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid middle-aged subjects. *Endocr Res* 2015; 40: 188-193 [PMID: 25531861 DOI: 10.3109/07435800.2014.987399]
 - 50 Gökmen FY, Ahbab S, Ataoğlu HE, Türker BÇ, Çetin F, Türker F, Mamaç RY, Yenigün M. FT3/FT4 ratio predicts non-alcoholic fatty liver disease independent of metabolic parameters in patients with euthyroidism and hypothyroidism. *Clinics (Sao Paulo)* 2016; 71: 221-225 [PMID: 27166773 DOI: 10.6061/clinics/2016(04)08]
 - 51 van den Berg EH, van Tienhoven-Wind LJ, Amini M, Schreuder TC, Faber KN, Blokzijl H, Dullaart RP. Higher free triiodothyronine is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects: the Lifelines Cohort Study. *Metabolism* 2017; 67: 62-71 [PMID: 28081779 DOI: 10.1016/j.metabol.2016.11.002]
 - 52 Bano A, Chaker L, Plompen EP, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, Janssen HL, Darwish Murad S, Peeters RP. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3204-3211 [PMID: 27270473 DOI: 10.1210/jc.2016-1300]
 - 53 Wang R, Tan J, Zhang G, Zheng W, Li C. Risk factors of hepatic dysfunction in patients with Graves' hyperthyroidism and the efficacy of 131iodine treatment. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6035 [PMID: 28151911 DOI: 10.1097/MD.00000000000006035]
 - 54 Zheng R, Liu K, Chen K, Cao W, Cao L, Zhang H, Sun H, Liu C. Lithium Carbonate in the Treatment of Graves' Disease with ATD-Induced Hepatic Injury or Leukopenia. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 694023 [PMID: 26576153 DOI: 10.1155/2015/694023]
 - 55 胡晖, 张阳德, 邓豪余, 李新辉, 梁昌华. 131I结合人工肝支持系统治疗甲亢合并重型肝炎. *中华核医学与分子影像杂志* 2006; 26: 115-117
 - 56 Wu DB, Chen EQ, Bai L, Tang H. Propylthiouracil-induced liver failure and artificial liver support systems: a case report and review of the literature. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 65-68 [PMID: 28138249 DOI: 10.2147/TCRM.S122611]
 - 57 Kang S, Amino N, Kudo T, Nishihara E, Ito M,

Hirokawa M, Miyauchi A, Tamada D, Yasuda T. Occurrence of thyroxine tablet (Thyradin S®) - induced liver dysfunction in a patient

with subclinical hypothyroidism. *Endocr J* 2015; 62: 719-724 [PMID: 25994001 DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0112]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T₁, V_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2}, *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

