ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 9 月 8 日　　第 27 卷　　第 17 期　　(Volume 27 Number 17)

17/2019

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
17 >
9 771009 307056

世界华人消化杂志
https://www.wjgnet.com
二零一九年九月八日
第二十七卷
第十七期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2019年9月8日 第27卷 第17期 (总第637期)

述评

1043 姜黄素抗肝细胞癌作用机制新进展

李苗, 任正刚, 崔杰峰

1050 组蛋白乙酰化与DNA甲基化的交互调控在肝脏炎症反应中的作用

王瑶, 龚作炯

基础研究

1055 *ELMO1*基因甲基化检测在胃癌早期诊断中的价值

宋健, 黎萍, 袁桂红, 贾真, 张荣琳, 王发宝, 钟国柄, 李依倪, 钟敦璟

1062 胃泌素在结肠癌患者中的表达及其受体拮抗剂对人结肠癌细胞株的抑制作用及其对P38信号转导通路的影响

王斌峰,郑丽芳, 徐秀华, 黄锋

文献综述

1070 miR-155在炎症性肠病中的免疫作用机制研究进展

朱凤, 范恒, 刘星星

1076 核苷酸结合寡聚化结构域样受体含pyrin结构域蛋白6在炎症性肠病中作用机制研究进展

朱凤, 刘星星, 范恒

1083 FHL2在消化系统恶性肿瘤中的研究进展

朱翠翠, 康海锋, 仇建伟, 钱俊波, 刘宏斌, 张冬梅

1088 失重环境对消化系统创伤和应激损伤及修复研究进展

李彬彬, 陈正阳, 郭松, 孙宏伟, 崔彦

1095 消化性溃疡合并高血压诊疗现状及其免疫功能研究进展

徐思楠, 陈鑫, 孙倚天, 李国熊

临床实践

1100 慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病与甲状腺功能的关系

刘良, 李萍, 宓余强, 刘勇钢, 张鹏

目次

消　　息

1049 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1069 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1087 《世界华人消化杂志》栏目设置
1099 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

元海成, 南开大学附属南开医院胃肠疝外科副主任医师, 天津市中西医结合学会外科并发症专业委员会副主委、世界华人消化杂志编委, 论文、著作、科研成果: 第一作者在本专业核心期刊发表论文20篇, SCI论文6篇; 影响因子总计为9.776. 中华牌核心期刊论文3篇; 核心期刊11篇. 支持参与多项省市级临床研究课题5项. 获得“一种胆囊管撑开装置”的实用新型发明专利. 主持策划“腹腔镜胆囊切除术日间病房”及“无痛病房”组建工作. 组建天津市南开医院临床肠内肠外营养规范治疗小组, 开展微创外科“三师”(医师, 营养师, 护师)查房. 开展腹腔镜疝修补技术, 覆盖全部腹外疝病种, 丰富南开医院收治病种等.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界華人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名
(半月刊)
创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2019-09-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
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: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
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
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 27 Number 17 Sept 8, 2019

EDITORIAL

1043 Advances in understanding of mechanism of anti-hepatocellular carcinoma effects of curcumin

Li M, Ren ZG, Cui JF

1050 Role of histone acetylation and DNA methylation in hepatic inflammatory response

Wang Y, Gong ZJ

BASIC RESEARCH

1055 Value of *ELMO1* gene methylation detection in early diagnosis of gastric cancer

Song J, Li P, Yuan GH, Jia Z, Zhang RL, Wang FB, Zhong GB, Li YN, Zhong DJ

1062 Expression of gastrin in colon cancer and its effect on human colon cancer cell proliferation and P38 signal transduction pathway

Wang BF, Zheng LF, Xu XH, Huang F

REVIEW

1070 Role of miR-155 in pathogenesis of inflammatory bowel disease

Zhu F, Fan H, Liu XX

1076 Role of NLRP6 in inflammatory bowel disease

Zhu F, Liu XX, Fan H

1083 Role of FHL2 in digestive system malignancies

Zhu CC, Kang HF, Qiu JW, Qian JB, Liu HB, Zhang DM

1088 Progress in research of digestive system trauma and stress injury under microgravity environment

Li BB, Chen ZY, Guo S, Sun HW, Cui Y

1095 Peptic ulcer complicated with hypertension: Diagnosis, treatment, and changes in immunologic function

Xu SN, Chen X, Sun YT, Li GX

CLINICAL PRACTICE

1100 Relationship between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis B

Liu L, Li P, Mi YQ, Liu YG, Zhang P

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 17 Sept 8, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yuan Hai-Cheng, Associate Chief Physician, Department of Minimally Invasive Surgery, Department of Gastrointestinal Surgery, Tianjin Nankai Hospital, No. 122, Sanwei Road, Nankai District, Tianjin 300100, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date September 8, 2019

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
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: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
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
https://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年9月8日; 27(17): 1100-1106

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i17.1100

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床实践 CLINICAL PRACTICE

慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病与甲状腺功能的关系

刘 良, 李 萍, 宓余强, 刘勇钢, 张 鹏

刘良, 张鹏, 天津医科大学研究生院 天津市 300070

刘良, 李萍, 宓余强, 刘勇钢, 张鹏, 天津市第二人民医院, 天津市肝病医学研究所 天津市 300192

刘良, 主要从事各种原因引起的肝病的诊断和治疗.

基金项目: 国家“十三五”重大科技专项资助项目, No. 2017ZX10203202.

作者贡献分布: 课题设计、论文写作及修改由李萍与刘良完成; 数据收集由刘良与张鹏完成; 数据分析由刘良, 张鹏, 刘勇钢及宓余强完成.

通讯作者: 李萍, 主任医师, 300192, 天津市南开区苏堤南路7号, 天津市第二人民医院, 天津市肝病医学研究所. tjlplxg@163.com
电话: 022-27468232

收稿日期: 2019-07-12
修回日期: 2019-08-16
接受日期: 2019-09-03
在线出版日期: 2019-09-08

Relationship between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis B

Liang Liu, Ping Li, Yu-Qiang Mi, Yong-Gang Liu, Peng Zhang

Liang Liu, Peng Zhang, Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Liang Liu, Ping Li, Yu-Qiang Mi, Yong-Gang Liu, Peng Zhang, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin Research Institute of Liver Diseases, Tianjin 300192, China

Supported by: National Science and Technology Major Project, No. 2017ZX10203202.

Corresponding author: Ping Li, Chief Physician, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin Research Institute of Liver Diseases, 7 Sudi South Road, Nankai District, Tianjin 300192, China. tjlplxg@163.com

Received: 2019-07-12
Revised: 2019-08-16
Accepted: 2019-09-03
Published online: 2019-09-08

Abstract

BACKGROUND

Chronic hepatitis B (CHB) combined with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common form of chronic liver disease in China. Thyroid hormones play an important role in fat mobilization, lipolysis, and lipid oxidation. The relationship between thyroid function and NAFLD is still unclear.

AIM

To explore the relationship between thyroid function and NAFLD in CHB patients with normal thyroid function.

METHODS

The clinical data of CHB subjects with normal thyroid function were collected. Patients with NAFLD were included as a case group. Age- and gender-matched CHB patients without NAFLD were randomly selected as a control group. The general clinical data and some pathological features of the two groups were compared and analyzed.

RESULTS

A total of 248 subjects were included. There were 124 cases in the case group and 124 in the control group. The body mass index (BMI), triglyceride, low-density lipoprotein, and thyroid stimulating hormone (TSH) levels in the case group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The history of diabetes, total cholesterol, free triiodothyronine, free

thyroxine (FT4), virological indicators, and liver damage were comparable between the two groups ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed an independent correlation between BMI, TSH, or FT4 and NAFLD. In addition, the difference in TSH between the mild steatosis group and the moderate-to-severe steatosis group was statistically significant ($\chi^2 = 8.438$, $P < 0.01$).

CONCLUSION

In patients with CHB, elevated TSH and decreased FT4 levels can be used as independent predictors of NAFLD development, and early detection of NAFLD can help to formulate suitable antiviral treatment strategy, especially in patients with hypothyroidism.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Fatty liver; Thyroid function

Liu L, Li P, Mi YQ, Liu YG, Zhang P. Relationship between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(17): 1100-1106
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i17/1100.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i17.1100

摘要

背景

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)合并非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是国内慢性肝病的一种常见形式. 甲状腺激素在脂肪动员、脂肪分解和脂质氧化方面扮有重要的角色. 对于甲状腺功能和NAFLD之间的关联, 目前尚不清楚.

目的

在甲状腺功能正常的CHB合并NAFLD患者中, 探讨甲状腺功能参数与NAFLD的关系.

方法

收集天津市第二人民医院甲状腺功能正常的CHB患者的临床资料, 其中合并NAFLD的患者作为病例组, 同时随机选取单一的CHB患者作为对照组, 按照年龄±3、性别相同进行1:1配对, 对两组一般临床资料及病理特征进行比较分析.

结果

共纳入248例研究对象, 病例组和对照组各124例, 病例组的体重指数(body mass index, BMI)、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白及促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平均显著高于对照组, 而高密度脂蛋白、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)水平显著低于对照组, 差异均具有统计学意义(均$P<0.05$), 而在糖尿病史、游离三碘甲状腺原氨酸、病毒学指标及肝损伤程度与对照组相比差异均无统计学意义(均$P>0.05$). LOGISTIC回归分析显示BMI、TSH、FT4与NAFLD的发生独立相关, 另外在病例组中轻度脂肪变组和中重度脂肪变组在不同的TSH水平上, 两者差异具有显著的统计学意义($\chi^2 = 8.438$, $P<0.01$).

结论

在CHB患者中, 升高的TSH和降低的FT4可以作为NAFLD发生的独立预测因子, NAFLD的尽早发现也有助于降低CHB患者的心血管和癌症风险以及做出合理的抗病毒治疗策略, 特别是在甲状腺功能减退的患者中.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 脂肪肝; 甲状腺功能

核心提要: 我们的研究通过匹配两组的年龄和性别后, 探讨了甲状腺功能和非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的关联. 我们的研究发现在甲状腺功能正常的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者中, 升高的促甲状腺激素和降低的游离甲状腺素是NAFLD发生的独立预测因素, 并且促甲状腺激素水平也和肝脂肪变严重程度相关. 该研究结果有助于我们在CHB患者中对NAFLD发生的早期预测, 因其合并NAFLD会干扰抗病毒疗效, 同时NAFLD的早期发现也有助于降低心血管和癌症风险, 特别是在甲状腺功能减退的患者中.

刘良, 李萍, 宓余强, 刘勇钢, 张鹏. 慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病与甲状腺功能的关系. 世界华人消化杂志 2019; 27(17): 1100-1106
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i17/1100.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i17.1100

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是国内常见的慢性肝病. 随着生活水平的改善, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的患病率也在逐年上升. 有研究表明, 大约有25%-30%的CHB患者并存NAFLD[1], 故CHB合并NAFLD是中国慢性肝病的一大特征. 甲状腺激素在脂肪动员、脂肪分解和脂质氧化方面扮有重要的角色. 虽然一些研究已经表明了明显的甲状腺功能异常和NAFLD之间的关联[2,3], 但是对于甲状腺功能在正常范围内的波动和NAFLD之间的关联却罕见报道. 考虑到甲状腺功能在正常范围内的波动也会造成许多健康问题, 如引起动脉粥样硬化和心血管疾病风险增加[4,5], 故在甲状腺功能正常的人群中研究甲状腺功能参数和NAFLD之间的关联显得非常重要. 更重

要的是, 相比于CHB患者甲状腺功能异常在丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者中更常见且严重, 故CHB患者甲状腺功能异常更少见[6]. 因此, 本研究的目的就是在甲状腺功能正常的CHB患者中, 探讨NAFLD和甲状腺功能参数之间的关联.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性收集2016-01/2018-08在天津市第二人民院进行肝活组织检查的所有临床诊断为CHB患者. 以CHB合并NAFLD为病例组, 同时进行1:1匹配随机选取年龄±3、性别相同的单一CHB患者作为对照组. NAFLD的诊断符合《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)》[7], CHB诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)》的标准[8]. 排除合并有其他病毒性肝炎、自身免疫性肝病、药物性肝病、酒精性肝炎、肝豆状核变性、肝脏的恶性肿瘤和胆道感染等疾病. 排除游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平超出正常参考范围者, 以及服用甲状腺素或抗甲状腺药物者. 排除接受了抗病毒药物治疗以及使用了胺碘酮、碘对比剂、雌激素、他莫昔芬、干扰素等影响甲状腺功能的药物的患者. 所有入组患者均知情同意, 且获医院伦理委员会审核批准.

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料: 纳入的所有资料完整的患者均做了病史采集、体重指数测量、血脂、甲状腺功能、病毒学指标检测。通过身高体质量测量仪测量身高、体重, 计算体重指数(body mass index, BMI) = 体重(kg)/身高(m)^2. 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、血脂、血糖均由医院全自动生物化学分析仪(日本, 日立公司, 7060)测定, 检测试剂盒购自德国Roche公司. 甲状腺功能和HBV标志物检测: 采用电化学发光法, 检测仪器和试剂购自瑞士Roche公司, 该研究中FT3的正常参考范围为3.10-6.80 pmol/L, FT4的正常参考范围为12.0-22.0 pmol/L, TSH的正常参考范围为0.27-4.20 mIU/L. HBV-DNA载量检测: 采用荧光定量PCR法, 检测仪器为Applied Biosystems 5700荧光定量扩增仪(购自美国应用生物系统公司).

1.2.2 组织病理学: 采用MAXCORE一次性全自动活组织检查针(16G, 美国巴德公司产品)行经皮肝穿刺活检获取肝组织标本, 4%中性甲醛固定. 每份肝组织标本长度均≥1.5 cm并包含6个以上汇管区. 常规脱水、石蜡包埋, 连续切片(厚约4 μm), 常规HE染色和网状纤维染色. 由2位病理科医师盲法独立阅片, 如诊断不一致时重复阅片以达成共识. 肝脏炎症水平(G)及纤维化程度(S)的病理学分级、分期标准参照《病毒性肝炎防治方案》[9]. 肝脂肪变程度分级参照《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)》[7]: 无脂变(<5%), 轻度脂变(5%-33%), 中度脂变(34%-66%); 重度脂变(>66%).

统计学处理 计数资料用率表示, 计量资料用mean±SD表示, 每两组间均数差异的比较, 采用t检验, 率的比较采用χ^2检验, 我们也进行了相关性分析及采用了LOGISTIC多元回归分析. 采用SPSS 22统计软件进行统计, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料和病理特征的比较 在肝活检确诊的CHB患者中, 作为病例组的CHB合并NAFLD的患者有124例(男82例, 女42例), 年龄为36.72岁±10.59岁, 与之年龄、性别匹配的对照组CHB患者有124例(男82例, 女性42例), 年龄为36.47岁±10.73岁. 病例组的BMI、TG、TC、LDL均显著高于对照组, 差异具有统计学意义(均P<0.05), 而在糖尿病患者比例、HBeAg阳性比例、HBV-DNA、ALT、AST水平、肝组织病理学特征上与对照组相比差异均无统计学意义(均P>0.05)(表1, 2). 在甲状腺功能方面, 病例组的FT3水平与对照组相比差异无统计学意义(均P>0.05), 而病例组的TSH水平显著高于对照组, FT4水平显著低于对照组, 差异均具有统计学意义(均P<0.05)(表3). 另外我们对甲状腺功能参数和NAFLD的发生两者之间进行了相关性分析, 结果表明TSH和NAFLD的发生呈显著正相关, 而FT4和NAFLD的发生呈显著负相关(表4). 同时我们采用LOGISTIC回归进行多因素分析, 结果表明BMI、FT4、TSH是CHB患者合并NAFLD的独立预测因素(表5).

2.2 CHB合并NAFLD患者不同程度肝脂肪变的甲状腺功能资料的比较 中重度脂肪变组的TSH水平显著高于轻度脂肪变组, 且TSH水平和肝脂肪变程度呈剂量反应关系, 差异具有统计学意义(P<0.01)(表6, 7).

3 讨论

本研究探讨了在甲状腺功能正常的CHB患者中, 甲状腺功能指标和NAFLD之间的关联. 我们的研究结果表明在CHB合并NAFLD患者中, 其血清TSH水平显著高于单纯CHB患者, 而FT4水平显著低于单纯CHB患者. 为了校正代谢性因素对NAFLD的影响, 我们进行了多因素的LOGISTIC回归分析, 结果表明BMI和TSH水平的增加, 以及FT4水平的降低均是CHB患者合并NAFLD的独立危险因素.

表 1　慢性乙型肝炎合并肝脂肪变组和无肝脂肪变组一般临床资料的比较

组别	肝脂肪变组	无肝脂肪变组	统计量值	*P*值
例数	124	124		
年龄 (岁)	36.72 ± 10.59	36.47 ± 10.73	0.185	0.854
性别 (男/女)	82/42	82/42	0.0001	1
BMI (kg/m^2)	26.36 ± 4.65	22.91 ± 2.79	7.084	<0.001
HBeAg阳性, *n* (%)	80 (64.5)	71 (57.2)	1.371	0.242
HBV-DNA (log10拷贝/mL)	5.91 ± 2.44	5.54 ± 2.35	1.207	0.229
DM, *n* (%)	8 (6.5)	3 (2.4)	2.378	0.123
ALT (U/L)	91.26 ± 83.01	77.52 ± 84.93	1.288	0.199
AST (U/L)	54.53 ± 52.34	44.42 ± 31.30	1.845	0.066
TC (mmol/L)	4.58 ± 1.01	4.30 ± 0.91	2.301	0.022
TG (mmol/L)	1.24 ± 0.64	0.91 ± 0.37	4.922	<0.001
HDL (mmol/L)	1.10 ± 0.30	1.24 ± 0.33	−3.541	<0.001
LDL (mmol/L)	2.57 ± 0.76	2.30 ± 0.73	2.893	0.004

BMI: 体重指数; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; HBV-DNA：乙型肝炎病毒DNA; DM: 糖尿病; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白.

表 2　慢性乙型肝炎合并肝脂肪变组和无肝脂肪变组病理学炎症和纤维化分期的比较

组别	例数	G≥2	S≥2
肝脂肪变组	124	78 (62.9%)	46 (37.1%)
无肝脂肪变组	124	69 (55.6%)	48 (38.7%)
统计量值		1.353	0.069
*P*值		0.245	0.793

G: 肝脏炎症水平; S: 及纤维化程度.

表 3　慢性乙型肝炎合并肝脂肪变组和无肝脂肪变组甲状腺功能资料的比较

组别	例数	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	TSH (mIU/L)
肝脂肪变组	124	4.93 ± 0.65	15.67 ± 2.23	2.03 ± 1.08
无肝脂肪变组	124	4.90 ± 0.66	16.42 ± 2.06	1.62 ± 0.79
统计量值		0.296	−2.737	3.426
*P*值		0.768	0.007	0.001

FT3: 游离三碘甲状腺原氨酸; FT4: 游离甲状腺素; TSH: 促甲状腺激素.

Xu等[10]进行的一项研究表明在甲状腺功能正常的NAFLD患者中, 随着TSH水平的增加以及FT4水平的降低, NAFLD的发生率也逐渐升高, 但是该研究局限在其纳入的人群都是基于影像诊断的NAFLD且都是65岁以上的老年人. Zhang等[11]进行的一项研究表明在甲状腺功能正常的患有NAFLD的女性患者中, 其TSH水平显著高于非NAFLD患者, 但是该研究纳入的人群都是基于超声诊断的NAFLD, 未行肝脏病理组织学检查, 而对于轻度的脂肪变超声的敏感度很低, 特异性亦有待提高[12]. Liu等[13]进行的一项研究表明在甲状腺功能正常的中年人群中, 较高水平的FT3和NAFLD的发生呈显著相关, 并且该相关性独立于已知的代谢性危险因素, 但是该研究没有排除影响甲状腺功能的药物以及研究人群仅限于中年人. 而在我们的研究中, 纳入的均是肝活检确诊的NAFLD的患者, 同时排除了服用可能影响甲状腺功能药物的患者. 一项纳入3664例甲状腺功能正常人群的横断面研究表明, TSH在正常范围内的升高和脂质代谢密切相关, 并且该相关性独立于FT4对脂质代谢

表 4　甲状腺功能资料和非酒精性脂肪性肝病的发生相关性分析

甲状腺功能项目	*r*值	*P*值
FT3	0.018	0.774
FT4	−0.16	0.012
TSH	0.177	0.005

FT3: 游离三碘甲状腺原氨酸; FT4: 游离甲状腺素; TSH: 促甲状腺激素.

表 5　慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病的LOGISTIC回归分析

变量	*b*	Wald	*P*值	OR	95%CI
BMI	0.257	19.778	<0.001	1.293	1.154−1.447
DM	0.969	1.583	0.208	2.636	0.582−11.932
TC	−0.169	0.305	0.581	0.844	0.463−1.540
TG	0.525	1.689	0.194	1.691	0.766−3.736
HDL	−0.368	0.308	0.579	0.692	0.189−2.537
LDL	0.577	2.742	0.098	1.78	0.899−3.524
FT3	0.066	0.07	0.791	1.068	0.658−1.732
FT4	−0.149	4.225	0.04	0.861	0.747−0.993
TSH	0.478	7.045	0.008	1.614	1.133−2.297

BMI: 体重指数; DM: 糖尿病; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白; FT3: 游离三碘甲状腺原氨酸; FT4: 游离甲状腺素; TSH: 促甲状腺激素.

表 6　慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病组中甲状腺功能资料的比较

组别	例数	FT3	FT4	TSH
轻度脂肪肝	104	4.96 ± 0.64	15.74 ± 2.27	1.92 ± 1.07
中重度脂肪肝	20	4.76 ± 0.64	15.30 ± 2.01	2.64 ± 0.98
统计量值		1.288	0.814	−2.813
*P*值		0.2	0.417	0.006

FT3: 游离三碘甲状腺原氨酸; FT4: 游离甲状腺素; TSH: 促甲状腺激素.

的影响. 研究还表明TSH影响脂质代谢的机制可能有两点: 一是TSH直接作用于肝细胞的TSH受体进而影响肝内脂质代谢; 二是TSH通过影响甲状腺激素的水平从而间接影响肝内脂质代谢[14]. 因此, 我们推测TSH和FT4可能通过不同的通路来影响肝内的脂质代谢, 进而引起肝内脂肪蓄积, 从而使得随着TSH水平的升高和FT4水平的降低, NAFLD的发生率也随之增加.

另外, 我们的研究还发现在NAFLD患者中, 中重度脂肪变组的TSH水平显著高于轻度脂肪变组. 有研究报道建议将TSH的正常上限设为2.5 mIU/L[15,16], 故我们根据TSH水平进一步将甲状腺功能正常(TSH: 0.27-4.2 mIU/L)的患者分为低水平TSH组(TSH: 0.27-2.5 mIU/L)和高水平TSH组(TSH: 2.5-4.2 mIU/L), 结果仍然显示肝脂肪变的程度和TSH水平在正常范围内的升高存在一定关联, 且和TSH的浓度呈剂量反应关系即随着TSH水平的升高, 肝脂肪变的程度可能会加重. 一项研究表明, 在甲状腺功能正常的人群中, 和较低TSH水平(TSH: 0.27-2.5 mIU/L)的人相比, 处于较高TSH水平(TSH: 2.5-4.2 mIU/L)的人更倾向于肥胖同时患代谢综合征可能性也更高[17], NAFLD肝脂肪变的严重程度与肥胖、代谢综合征等密切相关, 故该研究的结果和我们的结论是类似的. 有研究表明其可能的机制在于TSH直接或间接作用于肝脏, 使得肝内脂质蓄积继而伴随胰岛素抵抗的增加, 从而使得外周脂肪脂肪组织分解增加, 血液中游离的脂肪酸被肝脏摄取增多, 使得肝脏脂肪变的程度逐渐加重[18]. 由于本研究纳入的NAFLD患者中重度肝脂肪变患者样本

表 7　慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病组中不同程度肝脂肪变的TSH水平的比较

组别	例数	TSH 0.27–2.5 mIU/L	TSH 2.5–4.2 mIU/L
轻度脂肪肝	104	80	24
中重度脂肪肝	20	9	11
统计量值	8.438		
*P*值	0.004		

TSH: 促甲状腺激素.

量较少, 故仍需进一步大样本的前瞻性研究来验证甲状腺功能和NAFLD患者肝脂肪变程度之间的关联.

综上所述, 我们的研究发现在甲状腺功能正常的CHB患者中, 升高的TSH和降低的FT4水平很可能是NAFLD发生的独立预测因素, 并且TSH水平也和肝脂肪变严重程度相关. 这些研究结果有助于我们在CHB患者中预测NAFLD的发生, 因为合并的NAFLD会干扰抗病毒疗效, 同时NAFLD的早期发现也有助于降低CHB患者心血管和癌症风险, 特别是在甲状腺功能减退的患者中, 因为其发生NAFLD的可能性更大. 但鉴于本研究是一项回顾性研究, 无法说明因果联系, 故仍需后续研究来进一步验证.

文章亮点

实验背景

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是国内最常见的慢性肝病之一, 随着生活水平的改善, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生率正在逐年增加, 两者共存的现象在临床上变得越来越普遍. 甲状腺激素在脂质代谢方面扮演着重要的角色, 一些研究已表明其在正常范围内的波动也会造成一系列的健康问题, 如动脉粥样硬化等, 故对于甲状腺功能和NAFLD之间的关联也逐渐成为现在的研究热点.

实验动机

NAFLD的早期诊断有利于评估CHB患者抗病毒疗效, 以及降低其心血管疾病的发生. 一些学者已报道甲状腺功能减退症和NAFLD的发生密切相关, 由于在CHB患者中出现甲状腺功能异常患者较少见, 故在甲状腺功能正常的CHB患者中, 探讨甲状腺功能参数和NAFLD之间的关联是迫切需要的.

实验目标

在甲状腺功能正常的CHB患者中, 探讨NAFLD和甲状腺功能参数之间的关联. 我们的研究确定了促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)和NAFLD之间存在独立相关, 未来是否可将其并入NAFLD的无创诊断预测模型, 还有待进一步探索.

实验方法

本研究所有入组患者均进行肝组织病理活检, 并对入选患者进行了年龄、性别相匹配, 采用电化学发光法测定甲状腺功能, 组间的比较采用*t*检验或χ^2检验, 采用LOGISTIC回归分析进行多变量分析.

实验结果

本研究的结果表明在甲状腺功能正常的CHB患者中, 其血清TSH水平明显高于单纯CHB患者, 而FT4水平明显低于单纯CHB患者. 同时我们的多因素LOGISTIC回归分析结果也表明TSH水平的增加和FT4水平的降低是CHB患者合并NAFLD的独立危险因素.

实验结论

我们的研究发现在甲状腺功能正常的CHB患者中, 升高的TSH和降低的FT4水平很可能是NAFLD发生的独立危险因素, 并且TSH水平也和肝脂肪变严重程度相关. 该发现有助于在CHB患者中预测NAFLD的发生, 从而有助于抗病毒治疗策略的合理选择, 以及降低CHB患者心血管和癌症风险, 同时也为NAFLD的药物治疗提供了潜在的干预靶点.

展望前景

本研究属于单中心回顾性研究, 未来是否应该考虑将甲状腺功能参数并入无创诊断评分模型, 以用于在CHB患者中对NAFLD进行筛选, 还有待更大样本量的、多中心、前瞻性的临床研究来进一步验证.

4　参考文献

1　Spradling PR, Bulkow L, Teshale EH, Negus S, Homan C, Simons B, McMahon BJ. Prevalence and causes of elevated serum aminotransferase levels in a population-based cohort of

persons with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2014; 61: 785-791 [PMID: 24911461 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.045]
2 Pagadala MR, Zein CO, Dasarathy S, Yerian LM, Lopez R, McCullough AJ. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 528-534 [PMID: 22183820 DOI: 10.1007/s10620-011-2006-2]
3 Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol* 2012; 57: 150-156 [PMID: 22425701 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.027]
4 van Tienhoven-Wind LJ, Dullaart RP. Low-normal thyroid function and novel cardiometabolic biomarkers. *Nutrients* 2015; 7: 1352-1377 [PMID: 25690422 DOI: 10.3390/nu7021352]
5 Dullaart RP, de Vries R, Roozendaal C, Kobold AC, Sluiter WJ. Carotid artery intima media thickness is inversely related to serum free thyroxine in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 668-673 [PMID: 17596198 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02943.x]
6 Di Domenicantonio A, Politti U, Marchi S, De Bortoli N, Giuggioli D, Antonelli A, Ferri C. A review on thyroid autoimmune disorders and HCV chronic infection. *Clin Ter* 2014; 165: e376-e381 [PMID: 25366958 DOI: 10.7417/T.2014.1768]
7 National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a 2018 update. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2018; 26: 195-203 [PMID: 29804393 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008]
8 Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Hou JL, lai W. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2015; 23: 888-905 [PMID: 26739464 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002]
9 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324-329 [DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2000.06.001]
10 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]
11 Zhang J, Sun H, Chen L, Zheng J, Hu X, Wang S, Chen T. Relationship between serum TSH level with obesity and NAFLD in euthyroid subjects. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2012; 32: 47-52 [PMID: 22282244 DOI: 10.1007/s11596-012-0008-8]
12 Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011; 21: 87-97 [PMID: 20680289 DOI: 10.1007/s00330-010-1905-5]
13 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]
14 Wang F, Tan Y, Wang C, Zhang X, Zhao Y, Song X, Zhang B, Guan Q, Xu J, Zhang J, Zhang D, Lin H, Yu C, Zhao J. Thyroid-stimulating hormone levels within the reference range are associated with serum lipid profiles independent of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2724-2731 [PMID: 22730515 DOI: 10.1210/jc.2012-1133]
15 Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, Weetman AP, Wiersinga WM. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 633-637 [PMID: 16645008 DOI: 10.1530/eje.1.02136]
16 Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5483-5488 [PMID: 16148345 DOI: 10.1210/jc.2005-0455]
17 Ruhla S, Weickert MO, Arafat AM, Osterhoff M, Isken F, Spranger J, Schöfl C, Pfeiffer AF, Möhlig M. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 696-701 [PMID: 20447068 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03698.x]
18 Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 987-1000 [PMID: 16250043 DOI: 10.1002/hep.20920]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

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
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.