

• 论著—研究报告 •

慢性重型肝炎患者促甲状腺激素水平与肝功能 以及预后的相关性分析

颜可¹ 邓霖红¹ 白一春¹ 夏仁兴¹ 谭清¹ 李骁¹ 杨发成¹

[摘要] **目的:**探讨慢性重型肝炎患者促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平与肝功能以及预后的相关性。**方法:**选取 2020 年 1 月—2022 年 4 月就诊的慢性重型肝炎患者为研究对象,所有患者出院后均随访 6 个月,以随访 6 个月内患者生存状态分为存活组(52 例)和死亡组(45 例),比较两组患者的临床资料以及血清 TSH 表达水平, Cox 回归分析获得影响慢性重型肝炎患者随访 6 个月死亡的独立预测因素,绘制 TSH 预测慢性重型肝炎患者随访 6 个月死亡的 ROC 曲线,以 TSH 的最佳诊断截点将所有患者分为两组, Kaplan-Meier 生存分析比较两组患者随访 6 个月的总生存率,并基于 TSH 和其他独立预测因素绘制相关 Cox 死亡风险得分图, Pearson 相关性分析探讨 TSH 与肝功能的相关性。**结果:**死亡组患者肝性脑病、肝肾综合征所占比例、总胆红素以及终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分明显高于存活组,凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)和 TSH 明显低于存活组($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示,肝性脑病、总胆红素、MELD 评分以及 TSH 为影响慢性重型肝炎患者随访 6 个月死亡的独立预测因素($P < 0.05$)。ROC 分析结果显示, TSH 预测慢性重型肝炎患者随访 6 个月内死亡的曲线下面积为 0.843(95%CI: 0.745~0.912),最佳诊断截点为 0.4 μ IU/L。Kaplan-Meier 生存分析显示, TSH $\leq 0.4 \mu$ IU/L 组患者随访 6 个月总生存率(37.5%)明显低于 TSH $> 0.4 \mu$ IU/L 组(64.9%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。Cox 死亡风险得分模型显示,患者血清 TSH 表达水平与 Cox 死亡风险得分呈负相关,与总生存时间呈正相关。相关性分析显示,慢性重型肝炎患者 TSH 与谷草转氨酶、谷丙转氨酶、白蛋白以及 PTA 水平呈正相关($P < 0.05$),与总胆红素、MELD 评分以及肝性脑病呈负相关($P < 0.05$)。**结论:**TSH 表达水平越低,慢性重型肝炎患者肝功能越差,肝性脑病发生率越高,生存率越低。

[关键词] 促甲状腺激素;慢性重型肝炎;肝功能;预后

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.07.14

[中图分类号] R575 **[文献标志码]** A

Correlation analysis between thyroid stimulating hormone and liver function and prognosis in chronic severe hepatitis patients

YAN Ke DENG Jihong BAI Yichun XIA Renxing TAN Qing
LI Xiao YANG Facheng

(Department of Infection, Guang'an People's Hospital, Guang'an, Sichuan, 638500, China)

Corresponding author: DENG Jihong, E-mail: 634298402@qq.com

Abstract Objective: To explore the correlation between thyroid stimulating hormone(TSH) and liver function and prognosis in chronic severe hepatitis patients. **Methods:** One hundred and eleven chronic severe hepatitis patients who visited our hospital from January 2020 to April 2022 were selected. All patients were followed up for 6 months after discharge. The patients were divided into survival group(52 cases) and death group(45 cases) according to their survival status within six months follow-up. The general clinical data and serum TSH expression level of patients between the two groups were compared. Cox regression analysis was used to obtain independent predictors of the death in patients who were followed-up for six months. ROC curve of TSH predicting the death of chronic severe hepatitis patients within six months follow-up was drawn. All patients were divided into two groups according to the best diagnostic cutoff point of TSH. Kaplan-Meier survival analysis was used to compare the 6-month overall survival rate of patients between the two groups, and the relevant Cox death risk score chart based on TSH and other independent predictors was drawn. Pearson correlation analysis was used to explore the correlation between TSH and liver function. **Results:** The proportion of hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, total bilirubin and model for end-stage liver disease(MELD) score of patients in death group were signifi-

¹广安市人民医院感染科(四川广安, 638500)

通信作者: 邓霖红, E-mail: 634298402@qq.com

cantly higher than those in survival group, while prothrombin activity(PTA) and TSH were significantly lower than those in survival group($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that hepatic encephalopathy, total bilirubin, MELD score and TSH were independent predictors of death in chronic severe hepatitis patients within 6 months follow-up($P < 0.05$). ROC analysis results showed that the area under the curve(AUC) of TSH predicting death in chronic severe hepatitis patients within six months follow-up was 0.843 (95% CI: 0.745 – 0.912), and the best cut-off point of TSH was 0.4 μ IU/L. Kaplan Meier survival analysis showed that the six-month overall survival rate(37.5%) of patients in TSH \leq 0.4 μ IU/L group was significantly lower than that in TSH $>$ 0.4 μ IU/L group(64.9%)($P < 0.05$). The Cox death risk score model showed that the serum TSH expression level was negatively correlated with the Cox death risk score, and positively correlated with the total survival time. Correlation analysis showed that TSH was positively correlated with AST, ALT, albumin and PTA in chronic severe hepatitis patients($P < 0.05$), and negatively correlated with total bilirubin, MELD score and hepatic encephalopathy($P < 0.05$). **Conclusion:** The lower the expression level of TSH, the worse the liver function of chronic severe hepatitis patients, the higher the incidence of hepatic encephalopathy, and the lower the survival rate.

Key words thyroid stimulating hormone; chronic severe hepatitis; liver function; prognosis

慢性重型肝炎一般由各种原因引起的肝硬化发展而来,随着肝硬化病情不断进展,病毒大量复制、免疫炎症反应以及药物损伤加重引起肝细胞大量坏死和凋亡,进而导致肝衰竭^[1-2]。此病发病凶险、治疗效果差、病死率极高,相关文献报道其病死率可高达 50%~80%^[3]。目前慢性重型肝炎主要包括内科综合治疗、人工肝(如血浆置换、血液灌流、分子吸附)以及肝移植。但肝移植由于肝源短缺其临床应用受到很大限制,因此内科综合治疗联合人工肝成为多数慢性重型肝炎患者的主要治疗方式,但治疗效果有限^[4]。促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)由腺垂体分泌,主要负责调节甲状腺激素的合成和分泌,在维持正常甲状腺功能中起最重要的调节作用。肝脏在甲状腺激素的生物代谢中起重要作用^[5-6],相关研究显示,肝硬化、肝衰竭患者常伴有三碘甲状腺尿氨酸以及甲状腺素表达水平降低,并且其表达水平与患者病情严重程度和肝功能密切相关^[7]。但 TSH 与慢性重型肝炎患者肝功能以及预后的相关性少有文献报道。本研究通过检测慢性重型肝炎患者血清 TSH 表达水平,进一步探讨其在此类患者中的临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 1 月—2022 年 4 月在我院就诊的 111 例慢性重型肝炎患者为研究对象。所有患者出院后均随访 6 个月,以随访 6 个月内患者生存状态分为存活组(52 例)和死亡组(45 例)。97 例慢性重型肝炎患者中,男 71 例(73.2%),女 26 例(26.8%);年龄 27~59 岁,平均(53.5 \pm 7.5)岁。死亡组患者肝性脑病、肝肾综合征所占比例、总胆红素(total bilirubin, TBIL)以及终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分明显高于存活组,凝血酶原活动度(prothrombin ac-

tivity, PTA)和 TSH 水平明显低于存活组($P < 0.05$),而两组的其他因素如年龄、性别、病因、食管胃底静脉曲张程度、消化道出血、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、白蛋白、甲胎蛋白、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)水平比较均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:慢性重型肝炎诊断符合中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组等制定的《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》^[8]中的诊断标准,有乏力、纳差、腹胀等临床表现;血清 TBIL 大于 10 倍正常值,PTA \leq 40%;Child-Pugh 分级为 C 级。

排除标准:合并严重的心、肺等重要脏器疾病者;合并严重血液以及自身免疫性疾病者;合并肝癌等恶性肿瘤者;随访 6 个月内接受肝移植者;存在原发性甲状腺以及垂体疾病者;使用影响甲状腺激素代谢药物者;未进行 TSH 检测者;妊娠期及哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

所有患者入院后给予内科综合治疗联合血浆置换治疗,内科综合治疗包括保肝、退黄、补充白蛋白、抗感染、补充凝血因子、保护胃黏膜以及营养支持治疗。

1.4 临床资料收集与随访

收集患者入院后的一般资料,包括年龄、性别、病因、食管胃底静脉曲张程度、TBIL、PTA、AST、ALT、白蛋白、甲胎蛋白、CRP、PCT 以及 TSH 水平,计算患者的 MELD 评分。MELD 评分=3.8 \times ln[TBIL(mg/dL)]+11.2 \times ln(国际标准化比值)+9.6 \times ln[肌酐(mg/dL)]+6.4 \times 病因(胆汁性或酒精性=0,其他=1)。TSH 测定采用化学发光法及生化免疫分析仪(Cobas 6000,罗氏公司)。记录患者住院期间的并发症如消化道出血、

肝性脑病、肝肾综合征的发生情况。所有患者出院后均随访6个月,记录患者6个月内的生存情况,终点事件为患者随访6个月内死亡。

1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件和R软件(Version 4.2.1)对数据进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验,计数资料以构成比或

百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;Cox回归分析获得影响慢性重型肝炎患者随访6个月死亡的独立预测因素,绘制TSH预测慢性重型肝炎患者随访6个月死亡的ROC曲线;Kaplan-Meier生存分析比较两组患者随访6个月的总生存率,并绘制相关Cox死亡风险得分图;Pearson相关性分析探讨TSH与肝功能的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 两组患者的临床资料以及血清TSH表达水平比较 $\bar{X} \pm S$,例, $M(P_{25}, P_{75})$

临床资料	存活组($n=52$)	死亡组($n=45$)	$t/Z/\chi^2$	P
年龄/岁	53.2±7.6	53.8±7.3	0.145	0.876
性别			1.435	0.145
男	36	35		
女	16	10		
病因			1.228	0.184
乙肝	30	22		
丙肝	12	10		
其他	10	13		
食管胃底静脉曲张程度			0.986	0.278
中度	34	22		
重度	18	23		
肝性脑病			9.229	<0.001
是	10	34		
否	42	11		
肝肾综合征			5.112	0.025
是	12	23		
否	40	22		
消化道出血			1.345	0.169
是	20	20		
否	32	25		
AST/(U/L)	51.4±8.9	49.2±9.2	0.678	0.412
ALT/(U/L)	53.9±7.8	50.2±8.3	0.784	0.334
白蛋白/(g/L)	26.3±4.8	25.5±5.5	0.287	0.765
TBIL/(mmol/L)	311.2±8.9	376.4±11.2	9.566	<0.001
PTA/%	35.4±4.8	28.2±5.7	6.887	<0.001
MELD评分/分	24.3±5.9	38.5±6.2	8.345	<0.001
甲胎蛋白/(μ g/L)	123.5±9.7	118.5±9.6	1.014	0.189
CRP/(mg/L)	3.2(2.3, 3.9)	3.4(2.4, 4.0)	0.568	0.487
PCT/(ng/L)	53.8(45.6, 63.4)	55.7(46.7, 65.9)	0.439	0.569
TSH/(μ IU/L)	1.1±0.3	0.3±0.1	4.588	<0.001

2 结果

2.1 慢性重型肝炎患者随访6个月死亡的单因素和多因素Cox回归分析

以患者随访6个月内生存状态(死亡=1,生存=0)作为因变量,以年龄(实际值)、性别(男=1,女=0)、病因(乙肝=1,丙肝=2,其他=3)、食管胃底静脉曲张程度(中度=0,重度=1)、消化道出

血(是=1,否=0)、AST(实际值)、ALT(实际值)、白蛋白(实际值)、肝性脑病(是=1,否=0)、肝肾综合征(是=1,否=0)、TBIL(实际值)、MELD评分(实际值)、甲胎蛋白(实际值)、PTA(实际值)、TSH(实际值)、CRP(实际值)以及PCT(实际值)作为自变量,单因素Cox回归分析显示,肝性脑病、肝肾综合征、TBIL、MELD评分、PTA以及TSH

可能与慢性重型肝炎患者随访 6 个月死亡有关 ($P < 0.05$), 将单因素分析中差异有统计学意义的指标作为自变量, 多因素 Cox 回归分析显示, 肝性脑病、TBIL、MELD 评分以及 TSH 为影响慢性重型肝炎患者随访 6 个月死亡的独立预测因素 ($P < 0.05$), 其中 TSH 每减少 1 $\mu\text{IU/L}$, 慢性重型肝炎患者随访 6 个月内死亡的风险增加 1.062 倍 ($HR = 0.485, 95\% CI: 0.212 \sim 0.738, P = 0.010$)。见表 2、3。

2.2 TSH 预测慢性重型肝炎患者随访 6 个月死亡的 ROC 分析

TSH 预测慢性重型肝炎患者随访 6 个月内死亡的曲线下面积为 0.843 (95% CI: 0.745 ~ 0.912), 最佳诊断截点为 0.4 $\mu\text{IU/L}$, 以 TSH 的最佳诊断截点将所有患者分为 $TSH \leq 0.4 \mu\text{IU/L}$ 组 (40 例, 41.2%) 和 $TSH > 0.4 \mu\text{IU/L}$ 组 (57 例, 58.8%)。见图 1。

表 2 慢性重型肝炎患者随访 6 个月死亡的单因素 Cox 回归分析

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
肝性脑病	1.678	0.337	13.677	<0.001	5.336	1.563~9.663
TBIL	0.832	0.118	11.221	<0.001	2.568	1.135~4.869
PTA	-0.789	0.113	5.423	0.027	0.517	0.238~0.823
肝肾综合征	1.274	0.356	5.875	0.021	4.567	1.768~8.774
MELD 评分	1.367	0.127	12.234	<0.001	4.945	1.078~4.889
TSH	-0.894	0.238	10.988	<0.001	0.459	0.248~0.865

表 3 慢性重型肝炎患者随访 6 个月死亡的多因素 Cox 回归分析

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
肝性脑病	1.378	0.412	15.894	<0.001	5.036	1.369~9.894
TBIL	0.783	0.218	10.234	0.001	2.369	1.156~4.547
MELD 评分	1.292	0.432	9.238	0.003	4.846	1.029~8.435
TSH	-0.812	0.339	7.487	0.010	0.485	0.212~0.738

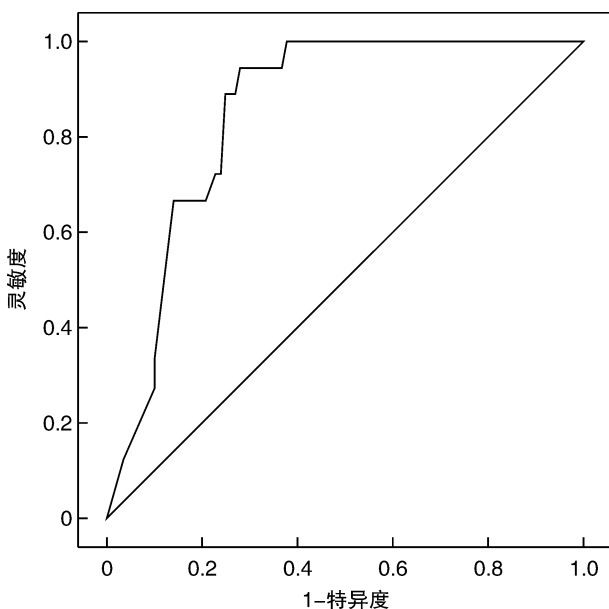


图 1 TSH 预测慢性重型肝炎患者随访 6 个月死亡的 ROC 曲线

2.3 两组患者随访 6 个月的总生存率比较

两组患者随访 6 个月的总生存率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), $TSH \leq 0.4 \mu\text{IU/L}$ 组患者

随访 6 个月的总生存率 (37.5%) 明显低于 $TSH > 0.4 \mu\text{IU/L}$ 组 (64.9%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2。

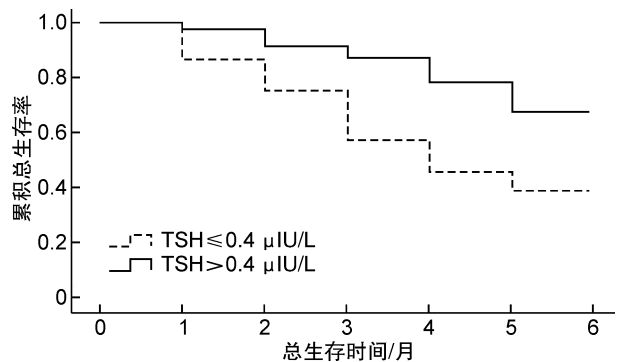


图 2 两组患者随访 6 个月的总生存率比较

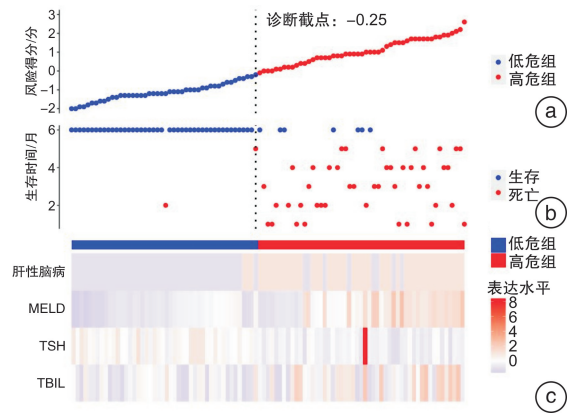
2.4 慢性重型肝炎患者随访 6 个月的 Cox 死亡风险得分模型的建立

基于肝性脑病、TBIL、MELD 评分以及 TSH 建立预测慢性重型肝炎患者随访 6 个月内死亡的 Cox 死亡风险得分模型。图 3a 将所有患者的 Cox 死亡风险得分按照从小到大的顺序排列, ROC 分

析得到 Cox 死亡风险得分的最佳诊断截点为-0.25,并根据最佳诊断截点将患者分为高危组和低危组。图 3b 为患者 Cox 死亡风险得分与总生存时间的散点图,患者 Cox 死亡风险得分越高,总生存时间越低。图 3c 将肝性脑病、TBIL、MELD 评分以及 TSH 标准化后做的热图,可以看出,患者血清 TSH 表达水平与 Cox 死亡风险得分呈负相关,与总生存时间呈正相关。

2.5 慢性重型肝炎患者 TSH 与肝功能的相关性分析

以 TSH 为因变量,以慢性重型肝炎患者肝功能作为自变量,相关性分析显示,慢性重型肝炎患者 TSH 表达水平与 AST、ALT、白蛋白以及 PTA 呈正相关($P < 0.05$),与 TBIL、MELD 评分以及肝性脑病呈负相关($P < 0.05$)。见表 4。



a: Cox 死亡风险得分情况; b: Cox 死亡风险得分与总生存时间的散点图; c: 热图。

图 3 慢性重型肝炎患者随访 6 个月的 Cox 死亡风险得分图

表 4 慢性重型肝炎患者 TSH 与肝功能的相关性分析

指标	AST	ALT	白蛋白	TBIL	PTA	MELD 评分	肝性脑病
r	0.578	0.554	0.654	-0.689	0.549	-0.692	-0.672
P	0.018	0.031	<0.001	<0.001	0.027	<0.001	<0.001

3 讨论

甲状腺激素是人体多种生理过程的重要递质,由于肝脏是甲状腺的靶器官并且在甲状腺激素的生物代谢中也起着重要作用,故各种肝脏疾病均可导致甲状腺激素水平的改变,常伴有三碘甲状腺氨酸以及甲状腺素表达水平降低,主要是由于肝损伤时脱碘酶减少及以及甲状腺激素结合蛋白合成下降导致^[9-13]。相关研究表明,甲状腺功能障碍与各种慢性疾病如心力衰竭、脑血管疾病、慢性肾病以及肝硬化等密切相关,并且血清甲状腺激素表达水平监测对于此类慢性疾病患者的治疗、病情评估和预后判断有一定临床意义^[14-17]。

TSH 属于甲状腺激素的一类,由腺垂体分泌,通过与 TSH 受体结合发挥其调节甲状腺激素合成和分泌的生物学效应^[18-21]。相关研究证实,血清 TSH 表达水平与慢性乙型病毒性肝炎相关肝硬化患者肝功能损害程度和肝纤维化程度呈负相关,TSH 表达水平较高的患者各种肝硬化并发症的发生风险更低,存活率更高^[22-24]。高秀莹等^[25]的研究发现,A 型肝性脑病患者出现亚临床甲状腺功能减退,其具体表现为:血清 TSH 表达水平明显降低,而三碘甲状腺氨酸以及甲状腺素无明显变化,且血清 TSH 表达水平与肝性脑病严重程度呈负相关;多因素分析在调整年龄、性别、TBIL、国际标准化比值、肌酐、MELD 评分等因素后,血清低 TSH 表达水平仍为 A 型肝性脑病的独立危险因素,其可能原因为患者血清低 TSH 表达水平可能与 A 型肝性脑病时脑水肿影响甲状腺激素中枢调

节系统有关。然而,目前尚不清楚 TSH 水平是否对慢性重型肝炎患者预后的预测价值。本研究 Cox 回归结果显示,肝性脑病、TBIL、MELD 评分以及 TSH 为影响慢性重型肝炎患者随访 6 个月死亡的独立预测因素,其中 TSH 每减少 1 $\mu\text{IU/L}$,慢性重型肝炎患者随访 6 个月内死亡的风险增加 1.062 倍;提示慢性重型肝炎患者血清 TSH 表达水平越低,6 个月内死亡的风险越高。国外一项针对 1 862 例乙肝相关慢加急性肝衰竭患者的大规模回顾性研究发现,血清 TSH 表达水平是此类患者随访 30 d 和 90 d 生存率的预测因子,并且在调整 MELD 评分、MELD-Na 评分或其他危险因素后,较高水平的 TSH 对此类患者 30 d 和 90 d 生存率仍有保护作用^[26]。本研究结果表明,血清 TSH 表达水平与慢性重型肝炎患者随访 6 个月的生存率明显相关,其随访时间更长,更加证实了 TSH 对此类患者生存率的预测价值。

慢性重型肝炎的病理过程与脓毒症较为相似,发病机制较为复杂,多因素参与了疾病的发生、发展。近年来,对机体所遭受的内毒素-炎症因子轴-肝损伤的“二次打击”学说的继发性损伤的认识逐渐被多数学者关注,内毒素-单核巨噬细胞-肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)所导致的肝细胞凋亡与坏死在慢性重型肝炎的发生、发展中占有重要地位^[27]。TSH 与慢性重型肝炎患者预后明显相关的一个可能原因是:血清 TSH 表达水平可反映慢性重型肝炎患者免疫病理损伤及组织损伤的程度,慢性重型肝炎时大量内毒素可诱导各

种炎症因子如 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 大量释放,诱导单核巨噬细胞和中性粒细胞等免疫细胞释放更多炎症递质,进一步放大炎症反应,引起炎症级联反应,参与机体细胞因子网络的形成,各种炎症因子风暴引起的免疫病理损害,使慢性重型肝炎患者的下丘脑-垂体-甲状腺轴受到抑制,导致 TSH 的分泌和释放量减少^[28-29]。另一个可能原因是:本研究发现,TSH 与慢性重型肝炎患者肝功能密切相关,低 TSH 表达水平的患者肝功能更差,肝性脑病的发生率更高,而肝性脑病时脑水肿影响下丘脑-垂体-甲状腺轴的功能,从而影响了 TSH 的分泌和释放;此外,慢性重型肝炎患者的生存率与肝细胞的再生能力密切相关,甲状腺激素可诱导肝细胞增殖和再生,而 TSH 促进甲状腺激素的分泌^[30-31],因此低 TSH 表达水平可间接提示患者肝细胞再生能力较弱。

4 结论

综上所述,肝性脑病、TBIL、MELD 评分以及 TSH 为影响慢性重型肝炎患者随访 6 个月死亡的独立预测因素,TSH 表达水平越低,患者肝功能越差,肝性脑病发生率越高,生存率越低。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 唐弋均,秦学斌,何凡,等. 组合型非生物型人工肝治疗慢性重型肝炎的临床疗效及患者长期预后[J]. 中国中西医结合消化杂志,2022,30(6):407-410,418.
- [2] 刘晨帆,李建志,张照华,等. 慢性重型肝炎患者肝脏血流动力学改变及临床意义[J]. 系统医学,2019,4(4):9-11,23.
- [3] de Sanctis V, Elsedfy H, Soliman AT, et al. Acquired hypogonadotropic hypogonadism (AHH) in thalassaemia major patients: an underdiagnosed condition? [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2016, 8(1): e2016001.
- [4] 赵阳. 还原型谷胱甘肽联合促肝细胞生长素治疗慢性重型肝炎的临床疗效[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(5): 11-12.
- [5] 柯比努尔·吐尔逊, 韩丹, 张跃新. 肝硬化患者血清促甲状腺激素和甲状腺素水平变化及其临床意义[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(6): 764-766.
- [6] Attard CC, Sze WCC, Vella S. Predictors of autoimmune thyroid disease[J]. *Proc(Bayl Univ Med Cent)*, 2022, 35(5): 608-614.
- [7] 马景胜, 杨文涛, 朱红飞, 等. 甲状腺激素检测在慢性重型肝炎患者肝移植围手术期的意义[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(1): 42-44.
- [8] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(6): 401-410.
- [9] 张丽, 武希润. 肝硬化患者血清甲状腺激素水平变化的临床意义分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(15): 75-78.
- [10] 吴文文, 陈永忠, 全亚林. 肝硬化患者血清甲状腺激素水平与肝硬化严重程度关系[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(22): 34-37.
- [11] Guo W, Qin P, Li XN, et al. Free triiodothyronine is associated with hepatic steatosis and liver stiffness in euthyroid Chinese adults with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 711956.
- [12] Wang XL, Mao JB, Zhou XL, et al. Thyroid stimulating hormone triggers hepatic mitochondrial stress through cyclophilin D acetylation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1249630.
- [13] Naguib R, Fayed A, Elkemary EZ, et al. Evaluation of thyroid function and thyroid autoimmune disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Exp Hepatol*, 2021, 7(4): 422-428.
- [14] Zhou Z, Xu MX, Lin N, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus conventional two-stage hepatectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 227.
- [15] Patel AM, Stanback C, Vellanki P. Clinical case report: dissociation of clinical course of coexisting autoimmune hepatitis and Graves disease[J]. *AACE Clin Case Rep*, 2021, 7(1): 36-39.
- [16] Babic Leko M, Gunjaca I, Pleic N, et al. Environmental factors affecting thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6521.
- [17] Liu YP, Yang HY, Liang CF, et al. Expression of functional thyroid-stimulating hormone receptor in microglia[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2022, 83(1): 40-45.
- [18] D'Ambrosio R, Campi I, Maggioni M, et al. The relationship between liver histology and thyroid function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0249614.
- [19] Nakamura Y, Yoshihara A, Kiriya M, et al. Thyroid stimulating hormone suppresses the expression and activity of cytosolic sulfotransferase 1a1 in thyrocytes[J]. *Endocr J*, 2022, 69(10): 1261-1269.
- [20] Yi FM, Zhang W, Feng L. Efficacy and safety of different options for liver regeneration of future liver remnant in patients with liver malignancies: a systematic review and network meta-analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1): 399.
- [21] Mammen JS, Ghazarian SR, Pulkstenis E, et al. Phenotypes of interferon- α -induced thyroid dysfunction among patients treated for hepatitis C are associated with pretreatment serum TSH and female sex[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9): 3270-3276.
- [22] Hasselgren K, Rosok BI, Larsen PN, et al. Response to the comment on "ALPPS improves survival com-

- pared with TSH in patients affected of CRLM: survival analysis from the randomized controlled trial LI-GRO-metastatic tumor burden in the future liver remnant for decision-making of staged hepatectomy" [J]. *Ann Surg*, 2021, 274(6): e750-e751.
- [23] Chan KM, Wang YC, Wu TH, et al. Comment on "ALPPS improves survival compared with TSH in patients affected of CRLM survival analysis from the randomized controlled trial LI-GRO": metastatic tumor burden in the future liver remnant for decision-making of staged hepatectomy [J]. *Ann Surg*, 2021, 274(6): e749-e750.
- [24] Huang B, Wen WJ, Ye SD. TSH-SPP₁/TR β -TSH positive feedback loop mediates fat deposition of hepatocyte: Crosstalk between thyroid and liver [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1009912.
- [25] 高秀莹, 郭彩红, 朱巍, 等. 急性肝衰竭相关 A 型肝性脑病患者促甲状腺激素的异常及其相关影响因素 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(3): 274-277.
- [26] Chen JF, Weng WZ, Huang M, et al. The impact of serum thyroid-stimulation hormone levels on the outcome of hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure: an observational study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 330.
- [27] Andacoglu O, Ozkan O, Sekmen U, et al. A review on the concepts for initially unresectable liver tumors-bridge to surgery [J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2022, 117(6): 635-642.
- [28] Diaz Vico T, Granero Castro P, Alcover Navarro L, et al. Two stage hepatectomy (TSH) versus ALPPS for initially unresectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2023, 49(3): 550-559.
- [29] Wu YC, You SL, Zang H, et al. Usefulness of serum thyroid-stimulation hormone (TSH) as a prognostic indicator for acute-on-chronic liver failure [J]. *Ann Hepatol*, 2015, 14(2): 218-224.
- [30] Bebars GM, Sayed MA, Hamdy L, et al. Effect of acute and chronic liver diseases on the thyroid function in children [J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1): 361.
- [31] Tozzoli R, Villalta D, Bizzaro N. Challenges in the standardization of autoantibody testing: a comprehensive review [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 53(1): 68-77.

(收稿日期: 2023-02-12)

(上接第 554 页)

3 结束语

难治性胃食管反流病虽为临床疑难病,但发挥中医药特色优势、挖掘古籍相关理论,在胃食管反流病常法基础上,以“五脏相关”理论为突破点,在整体辨证论治的指导下,圆机活法,标本兼治,使五脏生克有序,气机通畅,最终得以胃气和降,吐酸自止。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 周正华,唐旭东,王威,等.难治性胃食管反流病临证研究 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(15): 2135-2137, 2142.
- [2] 梁宇哈,何慧彬,郑敏,等.中西医结合治疗难治性反流性食管炎的临床疗效及对脑肠肽指标的影响 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(6): 456-462.
- [3] 贾宁,唐艳萍,李杨.现代医学对胃食管反流病研究机制进展 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2020, 26(1): 179-183.
- [4] 杨晓彤,杨建新.杨建新主任医师运用理气化痰法治疗胃食管反流病经验 [J]. *中医临床研究*, 2023, 15(2): 40-42.
- [5] 康雪.桔梗枳壳汤对反流性食管炎血浆胃肠激素和血清细胞因子的影响 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19(24): 70-72.
- [6] 陈汉旭,刘家祺,杨水浩,等.国医大师邓铁涛基于“五脏相关”学说辨治肥胖症经验 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(12): 133-135.
- [7] 张作良,康晓文,梁永林,等.浅析“五脏六腑皆令人咳,非独肺也” [J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26(10): 124-126.
- [8] 毛清雯,李然,刘立萍,等.从“木赖土以培,土得木而达”探讨疏肝理脾方对经行泄泻肠道微生态的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(7): 165-167.
- [9] 顾世坦,周正华,冀建斌,等.胃食管反流病中医辨治探析 [J]. *陕西中医*, 2022, 43(8): 1078-1081.
- [10] 蒋健.郁证发微(二十四)——郁证泛酸论 [J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(7): 6-11.
- [11] 范青峰,杨小军.杨小军教授治疗功能性烧心经验 [J]. *中国医药科学*, 2021, 11(9): 51-54.
- [12] 李高见,张声生,刘婉琼.张声生教授从气机升降角度治疗胃食管反流病经验 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(4): 312-315.
- [13] 刘慧敏,刘绍能,刘震,等.姚乃礼基于气机升降理论治疗胃食管反流病经验 [J]. *北京中医药*, 2020, 39(4): 335-336.
- [14] 夏婷婷,郑文丽,江昊翼,等.从气机升降探叶天士调治便秘六法 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2022, 46(1): 97-100.
- [15] 陈鑫,任聪,尹彤,等.中医“九法五径”序贯法治疗胃痛思路探究 [J]. *中国中医急症*, 2022, 31(12): 2140-2143.
- [16] 张静文,雷丹丹,李梦阁,等.基于“心胃相关”理论探讨胃食管反流病的辨治 [J]. *江苏中医药*, 2023, 55(1): 18-21.
- [17] 朱云峰,谢敏.浅析从肺肾论治脾胃疾病 [J]. *新中医*, 2022, 54(6): 208-211.

(收稿日期: 2023-05-12)