

低三碘甲腺原氨酸综合征对慢加急性肝衰竭患者短期预后的预测价值

丁蕊, 赵红, 王琦, 范颖, 王艳斌, 闫杰, 张婷, 刘丽改, 程澄, 王京京, 谢雯 (首都医科大学附属北京地坛医院肝病一科, 北京 100015)

摘要: 目的 探究低三碘甲腺原氨酸综合征 (low triiodothyronine syndrome, LT₃S) 对慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 患者90 d预后的预测价值。方法 收集2017年1月至2017年12月期间首都医科大学附属北京地坛医院收治的不合并原发性甲状腺功能异常的慢加急性肝衰竭患者75例, 根据90 d生存情况分为生存组 (36例) 和死亡组 (39例), 比较两组患者的基线生物化学指标 (ALT、AST、TBil、白蛋白、球蛋白、乳酸脱氢酶、 γ -谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶、胆碱酯酶、总胆汁酸、总胆固醇、C-反应蛋白、血肌酐、血钠)、凝血指标 (国际标准化比值和凝血酶原活动度)、是否合并LT₃S、血小板、MELD评分及并发症 (消化道出血、腹腔积液和肝性脑病等), 分析LT₃S与ACLF患者90 d预后的关系。结果 两组患者入院时白蛋白、碱性磷酸酶、总胆汁酸、CRP、PTA和MELD评分的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 是否合并LT₃S、消化道出血、肝性脑病及肝肾综合征的差异也有统计学意义 ($P < 0.05$)。COX多元回归表明, PTA ($HR = 0.345$, 95%CI: 0.159~0.751)、CRP ($HR = 1.028$, 95%CI: 1.013~1.043)、LT₃S ($HR = 1.113$, 95%CI: 1.045~1.186)、MELD评分 ($HR = 1.103$, 95%CI: 1.039~1.170) 及肝肾综合征 ($HR = 1.008$, 95%CI: 1.003~1.013) 为ACLF患者90 d病死的独立危险因素。其中PTA为保护性因素 ($P = 0.007$), CRP、MELD评分、合并LT₃S及肝肾综合征为危险因素 ($P = 0.001$)。结论 低三碘甲腺原氨酸综合征为慢加急性肝衰竭患者短期病死的重要预测因素。

关键词: 肝功能衰竭, 慢加急性; 低三碘甲腺原氨酸综合征; 预后

Prognostic value of low triiodothyronine syndrome on short-term prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure

DING Rui, ZHAO Hong, WANG Qi, FAN Ying, WANG Yan-bin, YAN Jie, ZHANG Ting, LIU Li-gai, CHENG cheng, WANG Jing-jing, XIE Wen (Department of Hepatology Division 1, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To discuss the prognostic value of low triiodothyronine syndrome (LT₃S) on short-term prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF). **Method** A total of 75 ACLF patients without primary thyroid dysfunction in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 2017 to December 2017 were selected. The patients were divided into survival group (36 cases) and dead group (39 cases) according to their survival state during 90 days. Biochemistry indicators (ALT, AST, TBil, albumin, globulin, lactic dehydrogenase, γ -glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, cholinesterase, total bile acid, total cholesterol, C-reactive protein, serum creatinine and serum sodium), coagulation indicators (international normalized ratio and prothrombin time activity), with or without LT₃S, thrombocyte, MELD scores and complications related to ACLF (ascites, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome and gastrointestinal bleeding) were compared between the two groups and the relationship between LT₃S and prognosis was also analyzed. **Results** The differences of albumin, alkaline phosphatase, total bile acid, C reaction protein, prothrombin activity, MELD score, LT₃S, hemorrhage of digestive tract, hepatic encephalopathy and hepatorenal syndrome were statistically significant between survival group and death group ($P < 0.05$). COX

DOI: DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2018.04.015

基金项目: 首都医科大学附属北京地坛医院青年人才发展基金“萌芽”支持计划项目 (DTMY201607); 北京市医院管理局重点医学专业发展计划 (ZYLX201808)

通讯作者: 谢雯 Email: xiewen6218@163.com

survival analysis showed that prothrombin activity ($HR = 0.345$, $95\%CI: 0.159 \sim 0.751$), C reaction protein ($HR = 1.028$, $95\%CI: 1.013 \sim 1.043$), LT_3S ($HR = 1.113$, $95\%CI: 1.045 \sim 1.186$), MELD score ($HR = 1.1033$, $95\%CI: 1.039 \sim 1.170$) and hepato-renal syndrome ($HR = 1.008$, $95\%CI: 1.003 \sim 1.013$) were independent factors for 90 days of death in patients with ACLF, among which prothrombin activity was the protective factor ($P = 0.007$), C reaction protein, MELD score, LT_3S and hepato-renal syndrome were risk factors ($P = 0.001$). **Conclusion** LT_3S is one of the important events of evaluating the prognosis of patients with ACLF.

Key words: Liver failure, acute-on-chronic; Low triiodothyronine syndrome; Prognosis

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是指在慢性肝病基础上发生急性失代偿的一种临床综合征, 常伴有多器官功能衰竭, 是肝功能衰竭的一种重要类型^[1]。ACLF 病情凶险, 进展相对迅速, 如在早期进行有效治疗, 患者肝功能可部分逆转, 部分重症患者只能依靠肝移植或体外肝脏替代治疗方可有望生存。随着对 ACLF 认识的加深, 国外已将 90 d 高病死率写进 ACLF 的定义^[2]。因此, 有效预测 ACLF 病情变化及转归十分重要。低三碘甲腺原氨酸综合征 (low triiodothyronine syndrome, LT_3S) 是正常甲状腺功能病态综合征的一种, 是指严重的非甲状腺疾病引起的甲状腺功能指标水平异常, 表现为三碘甲腺原氨酸 (triiodothyronine, T_3)、甲状腺素 (thyroxine, T_4) 水平下降, 而促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 在正常范围, 临床上无甲状腺功能低下表现, LT_3S 对各种危重疾病预后的预测作用已被广泛证实^[3,4], 但其与 ACLF 的相关报道较少见。本研究将探讨 LT_3S 与 ACLF 患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续入组 2017 年 1 月至 2017 年 12 月于首都医科大学附属北京地坛医院住院并确诊为 ACLF 的患者, 诊断符合《肝衰竭诊治指南(2012年版)》中的相关标准^[1], 即在慢性肝病基础上出现急性肝功能失代偿的临床表现 (通常在 4 周内): ①极度乏力, 有明显消化道症状; ②黄疸迅速加深, 血清 TBil 大于正常值上限 10 倍或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$; ③出血倾向, 凝血酶原活动度 (prothrombin time activity, PTA) $\leq 40\%$ 或国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) ≥ 1.5 , 并排除其他原因者; ④失代偿性腹水; ⑤伴或不伴肝性脑病。排除标准: ①合并严重心脑血管疾病、慢性肾病及恶性肿瘤患者; ②原发性甲状腺功能异常及性腺功能异常患者; ③短期内服用糖皮质激素、甲状腺激素及性腺激素者。低 LT_3S 综合征的诊断符合《成人甲状腺功能减退症诊治指南》^[5] 的相关标准。

1.2 研究方法 收集患者入院时的一般资料、入院 3 d 内的实验室检查指标, 包括 ALT、AST、TBil、白蛋白、球蛋白、乳酸脱氢酶、 γ -谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶、胆碱酯酶、总胆汁酸 (total bile acids, TBA)、总胆固醇、C-反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、血肌酐、血钠、血红蛋白、血小板、INR 和凝血酶原活动度等, 计算患者终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分。记录患者起病时消化道出血、腹腔积液和肝性脑病等并发症发生情况。入组患者均接受针对诱因及病因的标准治疗。根据患者入院 90 d 内的生存状况分为生存组和死亡组, 比较两组患者上述指标的差异并分析 LT_3S 与患者预后的关系。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验或 t' 检验; 非正态分布的计量资料以中位数和四分位数 [M (p25, p75)] 表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验, 当样本总例数小于 40 或有理论频数小于 1 时, 采用 Fisher 精确检验。为避免丢失重要临床意义的指标, 对单因素分析 $P < 0.1$ 的指标纳入 COX 回归模型分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存组与死亡组患者入院时一般资料 本研究共纳入含完整临床资料的 ACLF 患者 79 例, 其中男性 64 例, 女性 15 例, 平均年龄 (51.34 ± 12.71) 岁。随访 90 d, 失访 4 例 (5.1%), 根据患者入院后 90 d 内的生存情况分为生存组 (36 例) 和死亡组 (39 例), 两组患者入院时白蛋白、碱性磷酸酶、总胆汁酸、CRP、血肌酐及 MELD 评分的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 是否合并肝性脑病、肝肾综合征、消化道出血及 LT_3S 的差异也有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 ACLF 病因分析 在 75 例 ACLF 患者中, HBV 感染 41 例 (54.7%), 酒精性肝病 15 例 (20.0%), 乙型肝炎肝硬化合并酒精性肝病 7 例 (9.3%), 自身免疫性肝病 7 例 (9.3%), 药物性肝损伤 1 例

(1.3%)、酒精性肝病合并自身免疫性肝病 1 例 (1.3%)、酒精性肝病合并 HCV 感染 1 例 (1.3%)，不明原因肝硬化 2 例 (2.7%)。有较明确诱因者共 63 例 (84.0%)，其中最常见诱因为 HBV 活动，共 25 例 (39.7%)。存活组与死亡组患者间病因差异无统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 ACLF 患者病死的独立危险因素 对 ACLF 患者入院 90 d 的生存情况行 COX 生存分析，将单因素

分析有统计学意义的因素 (ALB、碱性磷酸酶、CRP、血肌酐、PTA、MELD 评分、合并 LT₃S、肝性脑病、肝肾综合征及消化道出血) 作为协变量，逐步回归进入 COX 模型，纳入方程的危险因素分别为 PTA、MELD 评分、CRP、是否合并 LT₃S 及是否合并肝肾综合征，其中 PTA 为保护因素，CRP、MELD 评分、是否合并 LT₃S、是否合并肝肾综合征为危险因素，见表 3。

表 1 生存组与死亡组慢加急性肝衰竭患者入院时一般资料

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, 例)	ALT [M (p25, p75), U/L]	AST [M (p25, p75), U/L]	TBil ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
死亡组 ($n = 39$)	52.72 \pm 14.56	30/9	113.8 (36.4, 243.7)	145.8 (60.1, 401.9)	312.50 \pm 151.69
生存组 ($n = 36$)	49.15 \pm 12.55	31/5	353.8 (95.9, 749.35)	257.4 (103.5, 646.4)	298.42 \pm 85.88
统计量值	$t = 1.139$	$\chi^2 = 1.041$	$z = 0.354$	$z = 0.454$	$t = 0.499$
P值	0.258	0.308	0.725	0.651	0.619
组别	白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	球蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	乳酸脱氢酶 [M (p25, p75), U/L]	γ -谷氨酰转肽酶 [M (p25, p75), U/L]	碱性磷酸酶 ($\bar{x} \pm s$, U/L)
死亡组 ($n = 39$)	28.69 \pm 5.37	30.06 \pm 7.88	267.8 (220.3, 382.8)	100.8 (48.3, 184.1)	148.90 \pm 82.26
生存组 ($n = 36$)	31.23 \pm 4.84	31.07 \pm 6.95	243.0 (199.7, 286.2)	94.7 (60.0, 140.7)	115.29 \pm 55.06
统计量值	$t = -2.157$	$t = -0.587$	$z = -0.111$	$z = 0.959$	$t = -2.061$
P值	0.034	0.559	0.912	0.341	0.043
组别	胆碱酯酶 ($\bar{x} \pm s$, U/L)	总胆汁酸 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	总胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	合并LT ₃ S (例)	CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)
死亡组 ($n = 39$)	2530.28 \pm 1254.34	225.52 \pm 77.48	2.14 \pm 0.83	19	37.53 \pm 27.10
生存组 ($n = 36$)	3014.82 \pm 1248.40	181.62 \pm 92.80	2.41 \pm 0.73	8	16.64 \pm 17.35
统计量值	$t = -1.675$	$t = -2.229$	$t = -1.486$	$\chi^2 = 6.757$	$t = 3.263$
P值	0.098	0.029	0.142	0.009	0.001
组别	血肌酐 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	血钠 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	血小板 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	INR ($\bar{x} \pm s$)	PTA ($\bar{x} \pm s$, %)
死亡组 ($n = 39$)	110.92 \pm 71.67	131.22 \pm 22.30	93.71 \pm 48.73	2.74 \pm 1.10	29.25 \pm 10.57
生存组 ($n = 36$)	73.06 \pm 33.50	133.62 \pm 21.93	104.72 \pm 75.05	2.50 \pm 0.64	32.56 \pm 8.29
统计量值	$t = 2.891$	$t = -0.454$	$t = -0.748$	$t = 0.777$	$t = -1.776$
P值	0.006	0.651	0.457	0.440	0.080
组别	MELD评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	腹腔积液 (无/少量/ 中量/大量, 例)	肝性脑病 (无/1期/2期/3 期, 例)	肝肾综合征 (例)	消化道出血 (例)
死亡组 ($n = 39$)	30.40 \pm 6.20	8/13/10/8	22/12/2/3	4	14
生存组 ($n = 36$)	26.18 \pm 3.85	9/18/6/3	28/6/2/0	18	14
统计量值	$t = 2.600$	$\chi^2 = 3.751$	$\chi^2 = 0.056$	$\chi^2 = 14.265$	$\chi^2 = 8.414$
P值	0.011	0.290	0.042	< 0.01	0.004

注: M 为中位数, p25 为下四分位数, p75 为上四分位数

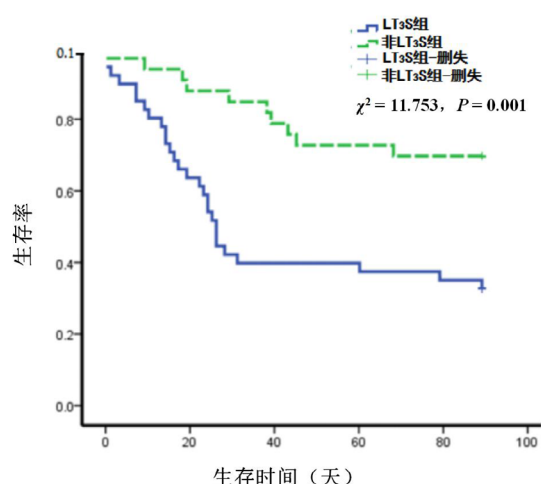
表 2 慢加急性肝衰竭病因构成比 (例)

组别	HBV感染	酒精性肝硬化	乙型肝炎合并 酒精性肝病	自身免疫性肝病	丙型肝炎合并 酒精性肝病	药物性肝损伤	自身免疫性肝病合 并酒精性肝病	不明原因肝硬化
死亡组 ($n = 39$)	18	10	4	5	0	0	0	2
生存组 ($n = 36$)	23	5	3	2	1	1	1	0
χ^2 值	2.376	1.015	0.006	0.267	-	-	-	-
P值	0.123	1.314	0.936	0.605	0.480	0.480	0.480	0.493

注: “-” 为采用 Fisher 精确检验, 无 χ^2 值

表3 慢加急性肝衰竭患者 90 d COX 生存分析

变量	回归系数 (β)	标准误 (SE)	Wald	自由度 (df)	P值	Exp (β)	Exp (β) 的95%CI
PTA	-1.064	0.397	7.181	1	0.007	0.345	0.159, 0.751
LT ₃ S	0.107	0.032	11.033	1	0.001	1.113	1.045, 1.186
CRP	0.028	0.007	13.819	1	0.001	1.028	1.013, 1.043
MELD评分	0.098	0.030	10.524	1	0.001	1.103	1.039, 1.170
肝肾综合征	0.008	0.003	10.177	1	0.001	1.008	1.003, 1.013

图1 是否合并LT₃S的ACLF患者90 d Kaplan-Meier生存分析

3 讨论

ACLF最初被用于描述急性和慢性肝功能损害同时存在的一种疾病状态, 主要特点为病情进展迅速、短期病死率高。EASL慢性肝衰竭协作组 (CLIF Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis, CANONIC) 的一项前瞻性多中心大规模研究结果显示, 接受内科治疗的ACLF患者3个月病死率可达49.8%, 并将短期 (28 d、90 d) 高病死率纳入ACLF的定义^[2,6]。我国目前ACLF的定义中未对短期病死率进行详细描述, 而在临床工作发现ACLF患者的短期病死率较高, 本研究中ACLF患者90 d病死率达48%, 与CANONIC研究结果高度一致。LT₃S可在多种临床状态下发生, 如饥饿、创伤、感染、心脏疾病、肾脏疾病以及肝脏疾病等。临床上研究较为广泛的是其在终末期疾病中的存在情况, 如心肌缺血、心功能衰竭、慢性肾病及败血症等^[3,4,7-9]。目前关于LT₃S的发生机制尚未明确, 主要观点认为疾病状态下的下丘脑-垂体-甲状腺轴异常、外周甲状腺激素代谢障碍以及甲状腺激素结合蛋白的改变是造成此类综合征的主要原因^[10]。

肝脏在甲状腺激素的合成和转化中具有重要作

用。肝脏疾病可影响甲状腺激素的代谢, 导致游离T₃、T₄降低, 反T₃、T₄升高, 从而出现非甲状腺疾病综合征, 这其中最为常见的就是LT₃S^[11]。另一方面, 肝脏也是甲状腺素作用的靶器官, 既往研究表明, LT₃S广泛存在于慢性病毒性肝病、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病及自身免疫性肝病等常见肝功能损伤及由此引发的肝硬化患者中^[12,13]。Penteado等^[14]研究显示, LT₃S在终末期肝病需接受肝移植患者中普遍存在, 并且在接受肝移植手术后6个月血清游离T₃水平显著升高。Mansour-Ghanaei等^[15]研究表明, 血清游离T₃水平是慢性肝硬化严重程度和疾病进展的有效预测因素。目前在肝脏疾病中, 对于LT₃S的研究主要集中在慢性肝病, 对于其与肝功能衰竭的研究仅集中于病因为病毒性肝炎的患者中, 对于慢加急性肝衰竭人群中LT₃S发生情况的报道较少见。本研究显示合并LT₃S可有效预测ACLF患者90 d生存情况, 为慢加急性肝衰竭疾病程度以及预后的判定提供新的可能的指标。Kanji等^[16]研究表明, 对于重症疾病合并LT₃S患者进行甲状腺素片替代治疗可使患者T₃水平正常而不会增加心律失常等不良反应的发生率, 为早期激素干预治疗的可能性提供了临床研究基础。

大多数ACLF患者发病前有明确诱因, 本研究75例患者中有明确诱因者63例, 最常见诱因为HBV活动, 共28例, 因此慢性乙型肝炎患者应规律随诊, 严格把握抗病毒时宜, 加强乙型肝炎的防治仍是从根源上减少相关严重并发症的主要手段。

白蛋白及几乎所有的凝血因子都在肝脏合成, 可以较好地反映肝脏的储备能力, 肝功能衰竭可导致白蛋白与凝血因子合成障碍, 进而引起低白蛋白血症并使凝血时间延长, 本研究显示生存组患者白蛋白和PTA水平显著高于死亡组, COX生存分析显示PTA为ACLF患者90 d病死的独立预测因素, 其原因可能是凝血因子的半衰期短, 可更敏感、准确地反映肝脏合成及储备能力, 与之相比, 白蛋白半衰期较长, 难以迅速反映肝功能的变化。目前PTA已成为预测重症肝病预后公认的敏感指标之一, 且为

ACLF预后的独立危险因素^[17]。我国《肝衰竭诊治指南(2012年版)》^[1]中亦将PTA $\leq 40\%$ 作为定义内容之一,提示密切关注ACLF患者PTA的变化对其病情预测具有重要意义。

胆碱酯酶是一类催化酰基胆碱水解的酶类,由肝脏合成,常用于反映肝细胞的储备功能,但其半衰期较长,难以早期反映肝功能损伤。胆汁酸是胆固醇在肝脏分解的一种代谢产物,当肝细胞病变或胆道阻塞时,胆汁酸代谢发生障碍,进而引起血清TBA浓度升高,其水平变化可敏感地反映肝功能情况。Horvatits等^[18]对143例肝硬化患者的分析发现,进展为ACLF患者的基础总胆汁酸水平显著高于对照组($P < 0.001$),同时还与MELD评分和肝静脉压力梯度相关($OR = 1.025$, 95% CI : 1.012~1.038, $P < 0.001$),且TBA $\geq 36.9 \mu\text{mol/L}$ 的患者预后较差。李晨等^[19]研究表明TBA为乙型肝炎相关ACLF患者短期预后的独立危险因素。本研究结果显示死亡组患者血清TBA水平显著高于生存组,提示了TBA在ACLF患者中的重要价值。该指标在既往的相关报道中较少见,易被临床工作者忽视,值得进一步探讨。

CRP是机体在炎症反应时由肝脏生成的一种急性时相反应蛋白,在急性炎症或组织损伤时,其浓度可迅速升高,且半衰期较短,故敏感度较高,由于检测方便,在临床上广为应用。本研究中ACLF患者生存组与死亡组间CRP的差异有统计学意义,且为90 d病死的独立预测因素,提示炎症反应在ACLF进展中具有重要意义。

Kamath等^[20]提出的终末期肝病模型(MELD)包括血清胆红素、肌酐、凝血酶原时间标准化比值和病因等客观因素,广泛用于严重肝病的预后评估,其分值越高,短期内病死的危险性也越高。谢莹等^[21]研究发现,MELD评分可较好地预测ACLF患者3个月内的病死率(ROC曲线下面积为0.826,敏感性为72.5%,特异度为89.7%)。Lei等^[22]研究也证实MELD评分可有效预测HBV相关ACLF的严重程度。本研究表明MELD评分是ACLF患者90 d生存的独立预测因素,因此建议ACLF患者进行MELD评分以便评估预后。

肝功能衰竭患者常合并多种并发症,包括肝性脑病、肝肾综合征、腹水、自发性细菌性腹膜炎和上消化道出血等^[23],积极治疗并发症是肝功能衰竭患者治疗的重要环节。本研究中生存组与死亡组患者是否发生上消化道出血的差异有统计学意义,但在COX分析中并未筛选出这一指标,原因可能为本

研究中将便潜血阳性者均定义为消化道出血,并且相当一部分患者可能为肝功能衰竭导致的急性胃黏膜损伤,出血量相对较小,对预后影响有限。本研究中死亡组患者肝肾综合征的发生率显著高于生存组,且肝肾综合征为90 d病死的独立预测因素,与之前的研究结果基本一致^[24,25],提示肝肾综合征在ACLF病情发展中具有重要意义,临床医生可据此早期判断预后,及时采取针对相关并发症的有效治疗。

ACLF进展较快,病情凶险,目前其预后体系众多,越来越多的免疫指标被纳入预后评估体系^[26,27],但尚难以在临床全面开展。本研究显示PTA、MELD评分、CRP、是否合并LT₃S、是否合并肝肾综合征为ACLF患者90 d病死的独立预测因素,提示在临床上关注这些指标并对其进行及时干预可能会改善ACLF患者的预后。

参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2013,5(3):321-327.
- [2] Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. Gastroenterology,2013,144(7):1426-1437.
- [3] Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases[J]. J Am Coll Cardiol,2018,71(16):1781-1796.
- [4] Lamba N, Liu C, Zaidi H, et al. A prognostic role for low triiodothyronine syndrome in acute stroke patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Neurol Neurosurg,2018,169(6):55-63.
- [5] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志,2017,33(2):167-180.
- [6] Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure[J]. Gastroenterology,2014,147(1):4-10.
- [7] Gao R, Chen RZ, Xia Y, et al. Low T3 syndrome as a predictor of poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia[J]. Int J Cancer,2018,143(3):466-477.
- [8] Sanai T, Nagashima A, Okamura K, et al. Thyroid function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis in comparison with chronic kidney disease[J]. Clin Nephrol,2018,89(3):181-186.
- [9] Luo B, Yu Z, Li Y. Thyroid hormone disorders and sepsis[J]. Biomed Mater Eng,2017,28(s1):S237-S241.
- [10] Moura Neto A, Zantut-Wittmann DE. Abnormalities of thyroid hormone metabolism during systemic illness: the low T3 syndrome in different clinical settings[J]. Int J Endocrinol,2016,2016:2157583.
- [11] Kyriacou A, McLaughlin J, Syed AA. Thyroid disorders and gastrointestinal and liver dysfunction: A state of the art review[J]. Eur J Intern Med,2015,26(8):563-571.
- [12] Floreani A, Mangini C, Reig A, et al. Thyroid dysfunction in primary biliary cholangitis: a comparative study at two European centers[J]. Am J Gastroenterol,2017,112(1):114-119.
- [13] Carulli L, Ballestri S, Lonardo A, et al. Is nonalcoholic steatohepatitis associated with a high-through-normal thyroid stimulating

- hormone level and lower cholesterol levels?[J]. Intern Emerg Med,2013,8(4):297-305.
- [14] Penteado KR, Coelho JC, Parolin MB, et al. The influence of end-stage liver disease and liver transplantation on thyroid hormones[J]. Arq Gastroenterol,2015,52(2):124-128.
- [15] Mansour-Ghanaei F, Mehrdad M, Mortazavi S, et al. Decreased serum total T3 level in hepatitis B and C related cirrhosis by severity of liver damage[J]. Ann Hepatol,2012,11(5):667-671.
- [16] Kanji S, Neilipovitz J, Neilipovitz B, et al. Triiodothyronine replacement in critically ill adults with non-thyroidal illness syndrome[J]. Can J Anaesth,2018,65(10):1147-1153.
- [17] Blasi A, Calvo A, Prado V, et al. Coagulation failure in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) and decompensated cirrhosis: beyond INR[J]. Hepatology,2018,68(6):2325-2337.
- [18] Horvatits T, Drolz A, Roedl K, et al. Serum bile acids as marker for acute decompensation and acute-on-chronic liver failure in patients with non-cholestatic cirrhosis[J]. Liver Int,2017,37(2):224-231.
- [19] 李晨, 吕飒, 朱冰, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者近期预后危险因素的研究[J]. 中华肝脏病杂志,2016,24(3):207-213.
- [20] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. Hepatology,2000,31(4):864-871.
- [21] 谢莹, 吴志勤, 杭小锋, 等. MELD和SOFA评分系统对预测慢加急性肝衰竭患者短期预后的临床应用价值[J]. 肝脏,2016,21(8):620-622.
- [22] Lei Q, Zhang Y, Ke C, et al. Value of the albumin-bilirubin score in the evaluation of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma[J]. Exp Ther Med,2018,15(3):3074-3079.
- [23] Kulkarni S, Sharma M, Rao PN, et al. Acute on chronic liver failure-in-hospital predictors of mortality in ICU[J]. J Clin Exp Hepatol,2018,8(2):144-155.
- [24] 陈姝, 兰英华, 李用国, 等. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭预后影响因素分析[J]. 中华临床感染病杂志,2018,11(2):112-116.
- [25] 张鑫, 甘巧蓉, 王宁, 等. HBV相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的影响因素[J]. 临床肝胆病杂志,2015(5):706-710.
- [26] Woolbright BL, Jaeschke H. Is keratin-18 only a marker of cell death in acute-on-chronic liver failure?[J]. J Lab Precis Med,2018.doi:10.21037/jlpm.2018.03.07.
- [27] Pu C, Jiang C, Lang L, et al. Combination of microRNAs and cytokines: a method for better evaluation of acute-on-chronic liver failure[J]. Clin Lab,2018,64(3):247-256.

收稿日期: 2018-07-10

丁蕊, 赵红, 王琦, 等. 低三碘甲腺原氨酸综合征对慢加急性肝衰竭患者短期预后的预测价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018,10(4):90-95.