肿瘤的发育、细胞的死亡或生存、免疫反应、机械牵张的适应性反应等。因此，对 HIF-1 作用和机制的深入研究，将为缺血缺氧性损伤、肿瘤、创伤愈合、心血管疾病的防治提供新的策略和方案[10]。

参考文献：

[1] 戚华兵，王凤君，汪仕良. 严重烧伤大鼠肝脏葡萄糖转运体 1 蛋白表达的实验研究[J]. 第三军医大学学报，2003，25(18)：1613－1616.

[2] Behrooz A, Ismail-Beigi F. Dual control of glut1 glucose transporter gene expression by hypoxia and by inhibition of oxidative phosphorylation[J]. J Biol Chem, 1997, 272(9): 5555－5562.

[3] Huang L E, Gu J, Schau M, *et al*. Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha is mediated by an O2-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(14): 7987－7992.

[4] 汪仕良. 烧伤后代谢与缺血缺氧[J]. 中华烧伤杂志，2002，18(4)：199－200.

[5] Ganelli H, Liu H, He L K, *et al*. Alterations of glucose transporter mRNA and protein levels in brain following thermal injury and sepsis on mice[J]. Shock, 1994, 1(6): 395－400.

[6] Pugh C W, Ratcliffe P J. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system[J]. Nat Med, 2003, 9(6): 677－684.

[7] Kimura H, Weisz A, Ogura T, *et al*. Identification of hypoxia-inducible factor 1 ancillary sequence and its function in vascular endothelial growth factor gene induction by hypoxia and nitric oxide[J]. J Biol Chem, 2001, 276(3): 2292－2298.

[8] Chen C, Pore N, Behrooz A, *et al*. Regulation of glut1 mRNA by hypoxia-inducible factor-1. Interaction between H-ras and hypoxia[J]. J Biol Chem, 2001, 276(12): 9519－9525.

[9] Kimura H, Weisz A, Kurashima Y, *et al*. Hypoxia response element of the human vascular endothelial growth factor gene mediates transcriptional regulation by nitric oxide: control of hypoxia-inducible factor-1 activity by nitric oxide[J]. Blood, 2000, 95(1): 189－197.

[10] Giaccia A, Siim G, Johnson S. HIF-1 as a target for drug development[J]. Nat Rev Drug Discov, 2003, 2(10): 803－811.

（编辑 刘洪娥）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2005)03-0212-01

甲状腺机能亢进症患者肝功能改变及影响因素的初探

Changes of hepatic function and its affecting factors in patients with hyperthyroidism

冯正平[1]，王富华[2]　（[1] 重庆医科大学第一附属医院内分泌科，重庆 400016；[2] 第三军医大学西南医院内分泌科，重庆 400038）

甲状腺机能亢进症（hyperthyroidism，HT），简称甲亢，是一常见的内分泌疾病，其病变可累及机体多个脏器，临床上以心血管及神经系统多见，亦可累及肝脏，导致肝功能异常[1]。本研究中观察了 189 例甲亢患者的肝功能情况，以探讨甲亢性肝损害的影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

初诊甲亢病患者 189 例，男性 37 例，女性 152 例，年龄（34.1±16.5）岁，病程（7.8±11.6）个月。根据肝功能测定又分为无肝损害组（HT-A 组）和合并肝损害组（HT-B 组），甲亢性肝损害的诊断标准参照文献[2]。以上研究对象均无病毒性肝炎的血清学证据，排除酒精性肝病、慢性肝胆病史及抗甲状腺药物治疗史，无导致急性肝损害的全身性因素。

1.2 方法

1.2.1 FT3、FT4、TSH 的测定　采用放免法，正常参考值为 TSH 0.3～5.0 μIU/ml、FT3 2.5～9.8 pmol/L、FT4 10.0～25.0 pmol/L。

1.2.2 肝功能测定　自动生化分析仪检测。正常参考值为：ALT 5～45 IU/L，AST 5～45 IU/L，GGT 4～50 IU/L，ALP 53～114 IU/L，TBIL 6～21 μmol/L，DBIL 0～6 μmol/L，ALB 38～51 g/L，TP 60～83 g/L。

1.3 统计学处理

检测结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用第三军医大学数学教研室统计软件包，组间比较用 χ^2 和 t 检验，分析肝功能的影响因素采用 Logistic 逐步回归分析。

2 结果

2.1 甲亢性肝损害的特点

189 例甲亢患者中有肝功能异常者 56 例，占 29.6%，其中 ALT 升高者 53 例（94.6%），AST 升高 46 例（82.1%），GGT 升高 31 例（55.3%），TBIL 升高 15 例（26.8%），A/G 异常 3 例（5.4%）。HT-A 与 HT-B 组比较。

表 1　甲亢患者有无肝损害组间性别、年龄、病程、血 FT3、FT4 水平比较

组别	例数	性别（男:女）	年龄（岁）	病程（月）	FT_3（pmol/L）	FT_4（pmol/L）
HT-A 组	133	28:105	32.7±14.1	6.2±10.4	21.3±9.6	40.9±14.7
HT-B 组	56	9:47	36.4±17.9	9.8±12.1△	35.7±11.4*	69.1±18.5*

△：$t=2.87$，$P<0.05$，*：$t=3.87$、2.93，$P<0.01$，*vs* HT-A 组

作者简介：冯正平（1967－），男，四川省西昌市人，硕士，主治医师，主要从事糖尿病和骨质疏松方面的研究，发表论文 10 篇。电话：13618329135

收稿日期：2004-09-15；修回日期：2004-12-13

（下转 216 页）

入胎兔的皮下，却表现出对移植物剂量依赖的急性炎症反应并有胶原沉积的增多，说明胎兔具有形成急性炎症反应的能力[3]。本实验结果证实：外源性的SP应用后，胎儿皮肤神经源性炎症明显，毛细血管充血、有浆液渗出，可见较多的炎细胞浸润及肉芽组织形成。研究表面SP能调控多种炎症介质和细胞因子的释放，促发神经源性炎症反应[4,5]，并且减少创伤局部SP分泌有利于创伤愈合[6]。

近年的研究表明，神经源性炎症反应的形成还可能有其它递质参与，如同属速激肽家族NKA、NKB以及降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide，CGRP）均与SP共存于感觉神经纤维中，并与其共同释放，同时起作用[7]。可见，SP确实可以引起神经源性炎症反应，但其它一些神经因子也有类似的效应。感觉神经释放SP等神经肽调控皮肤创面愈合，神经肽对神经又有一定的营养作用，可促进神经纤维增生。本实验也证实：外源性SP应用后，致伤胎兔皮肤PGP9.5阳性神经纤维增生明显，伤后1～7 d均显著高于致伤胎兔对照组。因此，外源性SP可促进神经纤维增生，增生的神经纤维又进一步加强神经肽、炎症介质和细胞因子的释放，刺激成纤维细胞增殖、胶原合成，以致瘢痕形成。

总之，周围神经及神经肽SP在胎儿皮肤无瘢痕愈合中具有重要作用。神经肽SP的低水平可能是调节胎儿皮肤无瘢痕愈合的重要因素。应用外源性SP可引起胎儿皮肤创面产生急性神经源性炎症反应和神经纤维的增生，从而使瘢痕愈合。

参考文献：

[1] Altun V, Hakvoort T E, van Zuijlen P P, *et al*. Nerve outgrowth and neuropeptide expression during the remodeling of human burn wound scars. A 7-month follow-up study of 22 patients[J]. Burns, 2001, 27(7): 717－722.

[2] Zhang L Q, Ueno M. Innervation of normal and hypertrophic human scars and experimental wounds in the rat[J]. Ann Chir Gynaecol, 2001, 90 (Suppl 215): 29－32.

[3] Jonsson K, Jensen J A, Goodson W H 3rd, *et al*. Tissue oxygenation, anemia and perfusion in relation to wound healing in surgical patients[J]. Ann Surg, 1991, 214(5): 605－613.

[4] Delgado A V, McManus A T, Chambers J P. Production of tumor necrosis factor-alpha, interleukin 1-beta, interleukin 2, and interleukin 6 by rat leukocyte subpopulations after exposure to substance P[J]. Neuropeptides, 2003, 37(6): 355－361.

[5] Lai X N, Wang Z G, Zhu J M, *et al*. Effect of substance P on gene expression of transforming growth factor beta-1 and its receptors in rat's fibroblasts[J]. Chin J Traumatol, 2003, 6(6): 350－354.

[6] Cavallini M, Casati A. A prospective, randomized, blind comparison between saline, calcium gluconate and diphoterine for washing skin acid injuries in rats: effects on substance P and beta-endorphin release[J]. Eur J Anaesthesiol, 2004, 21(5): 389－392.

[7] Olerud J E, Usui M L, Seckin D, *et al*. Neutral endopeptidase expression and distribution in human skin and wounds[J]. Invest Dermatol, 1999, 112(6): 873－881.

（编辑 龙 亮）

（上接212页）

2.2 甲亢性肝损害因素的相关分析

以ALT代表肝损害程度作因变量，以性别、年龄、BMI、病程、并发症、FT3、FT4作自变量，进行多元回归分析。结果显示：甲亢患者肝损害程度与病程、并发症、血FT3、FT4水平均呈显著正相关（$P<0.01$）。回归方程：$ALT=0.327\times(X1)+0.294\times(X2)+0.182\times(X3)+0.149\times(X4)$（X1：FT3，X2：FT4，X3：病程，X4：并发症）。

3 讨论

甲亢引起肝损害发生率国内外文献报道不一[3]，这主要与研究对象的选择、肝损害诊断标准的差异有一定的关系。本研究在严格病例筛选及诊断标准，并排除心功能不全、慢性肝胆疾病、药物等影响因素后，观察了189例甲亢患者后发现有肝功能异常者56例，占29.6%，其异常主要表现为ALT、AST升高，且多为轻中度升高，说明甲亢患者易发生肝损害，临床表现不典型，易漏诊，应予足够重视。

我们的研究还发现，甲亢并肝损害的患者较无肝损害者病程较长，血FT3、FT4水平明显增高，进一步相关分析提示：肝损害程度与甲状腺激素水平、病程及并发症（甲亢性肌病、周期性麻痹、重症肌无力、甲亢性心脏病）呈显著正相关，而与年龄、性别无明显相关，说明长期未得到有效控制的甲亢患者更易发生肝损害，这和既往大多数研究报道相一致。目前的研究[4]显示，甲亢性肝损害的机制可能包括：①甲状腺激素对肝脏的直接作用。②甲亢时基础代谢率增高，内脏组织耗氧量增加，造成肝脏相对缺氧。③通过自身免疫机制，同时引起甲状腺和肝脏损害。故在临床上甲亢患者要坚持早发现、早治疗原则，除积极控制甲亢外还需加强护肝治疗。

关键词：甲亢；肝功能；丙氨酸氨基转移酶

中图法分类号：R581.102 **文献标识码**：B

参考文献：

[1] Youssef W I, Mullen K D. The liver in other (nondiabetic) endocrine disorders[J]. Clin Liver Dis, 2002, 6(4): 879－889.

[2] 高绪文，李继莲. 甲状腺疾病[M]. 北京：人民卫生出版社，1999. 175－178.

[3] 刘文哲，刘江华. 甲亢性肝损害63例临床分析[J]. 衡阳医学院学报，2001，28(1)：579－580，593.

[4] Peeters R P, Friesema E C, Docter R, *et al*. Effects of thyroid state on the expression of hepatic thyroid hormone transporters in rats[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002, 283(6): E1232－1238.

（编辑 龙 亮）