

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2004137

论著·临床研究

脓毒症危重患儿非甲状腺疾病综合征的发生及其与 IL-6 和 IL-10 的相关性

徐梅先 刘刚 曹利静 白新风 康磊 赵欣 石晓娜 李丽景

(河北省儿童医院重症医学科, 河北 石家庄 050000)

[摘要] **目的** 回顾性比较脓毒症与非脓毒症危重患儿非甲状腺疾病综合征 (NTIS) 的发生率, 并初步探讨其发生与白细胞介素 (IL)-6、IL-10 的关系。**方法** 回顾性收集 97 例脓毒症患儿 (脓毒症组) 和 80 例细菌感染相关非脓毒症危重患儿 (非脓毒症组) 的基本资料及甲状腺功能检测结果进行分析研究, 并将 IL-6、IL-10 与甲状腺功能指标三碘酪氨酸 (T₃)、四碘酪氨酸 (T₄)、促甲状腺激素 (TSH) 进行相关性分析。**结果** 脓毒症与非脓毒症组年龄、性别比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。脓毒症组序贯器官衰竭评分、住院时间、呼吸机使用率等均高于非脓毒症组 ($P<0.05$)。脓毒症组炎症指标 C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、IL-6 水平均显著高于非脓毒症组 ($P<0.05$)。脓毒症组甲状腺功能指标 T₃、T₄、游离 T₃、游离 T₄、TSH 水平均显著低于非脓毒症组 ($P<0.05$)。脓毒症组 NTIS 发生率、低 T₃ 低 T₄ 及低 TSH 发生率均显著高于非脓毒症组 ($P<0.001$)。相关分析发现脓毒症和非脓毒症患儿 IL-6 水平与 T₃、T₄、TSH 水平均无相关性 ($P>0.05$), 但两组患儿合并分析显示, IL-6 水平与 T₃、T₄ 水平均存在负相关关系 ($P<0.001$)。**结论** 脓毒症患儿相比非脓毒症危重患儿更容易合并 NTIS, 且高水平 IL-6 可能是造成 NTIS 发生的重要原因。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(11): 1215-1220]

[关键词] 脓毒症; 非甲状腺疾病病态综合征; 白细胞介素 6; 儿童

Association of non-thyroidal illness syndrome with interleukin-6 and interleukin-10 in critically ill children with sepsis

XU Mei-Xian, LIU Gang, CAO Li-Jing, BAI Xin-Feng, KANG Lei, ZHAO Xin, SHI Xiao-Na, LI Li-Jing. Pediatric Intensive Care Unit, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050000, China (Email: xumeixian2019@163.com)

Abstract: Objective To study the incidence rate of non-thyroidal illness syndrome (NTIS) in critically ill children with or without sepsis and the association of NTIS with interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10). **Methods** A retrospective analysis was performed on the medical data of 97 children with sepsis (sepsis group) and 80 non-sepsis children with bacterial infection (non-sepsis group). The correlations of IL-6 and IL-10 with the thyroid function parameters triiodothyronine (T₃), thyroxine (T₄), and thyroid stimulating hormone (TSH) were analyzed. **Results** There were no significant differences in age and sex between the sepsis and non-sepsis groups ($P>0.05$). Compared with the non-sepsis group, the sepsis group had a significantly higher Sequential Organ Failure Assessment score, a significantly longer length of hospital stay, and a significantly higher rate of use of ventilator ($P<0.05$). As for inflammation markers, the sepsis group had significantly higher levels of C-reactive protein, procalcitonin, and IL-6 than the non-sepsis group ($P<0.05$). As for thyroid function parameters, the sepsis group had significantly lower levels of T₃, T₄, free T₃, free T₄, and TSH than the non-sepsis group ($P<0.05$). Compared with the non-sepsis group, the sepsis group had significantly higher incidence rates of NTIS, low T₃ and T₄, and low TSH ($P<0.001$). The correlation analysis revealed that IL-6 level was not correlated with T₃, T₄, and TSH levels in children with or without sepsis ($P>0.05$), but the pooled analysis of the two groups showed that IL-6 level was negatively correlated with T₃ and T₄ levels ($P<0.001$). **Conclusions** Children with sepsis have a higher incidence rate of NTIS than those without sepsis. The high level of IL-6 may be associated with the development of NTIS.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(11): 1215-1220]

Key words: Sepsis; Non-thyroidal illness syndrome; Interleukin-6; Child

[收稿日期] 2020-04-20; [接受日期] 2020-09-02

[基金项目] 河北省重点研发计划 (182777133)。

[作者简介] 徐梅先, 女, 学士, 主任医师。Email: xumeixian2019@163.com。

甲状腺激素是机体调节体温、能量和细胞代谢的重要生物活性物质,可以作用于包括心血管、免疫系统等各个系统^[1-2]。生理条件下,甲状腺合成并且释放甲状腺激素,接受以下丘脑-垂体-甲状腺轴为中心的神经内分泌反馈系统的调节,以适应机体代谢需要。但是在危重症、炎症、部分代谢性疾病或应用某些药物时,无原发甲状腺疾病的患者血液循环中会出现甲状腺相关激素水平异常。此类甲状腺本身无原发病变,血清中甲状腺激素水平变化的综合征被认为是非甲状腺疾病综合征(non-thyroidal illness syndrome, NTIS),也曾被称为低三碘酪氨酸(T3)综合征、正常甲状腺病态综合征等。实际上,危重症患者普遍存在甲状腺功能低下的情况,且与疾病危重程度及不良预后相关^[3]。

脓毒症是儿童发病率及病死率较高的疾病。全球来看,儿童发病率达22/10万,新生儿发病率达2202/10万,病死率可高达50%^[4]。脓毒症无论在成人还是儿童都存在较高的NTIS发生率^[3,5]。脓毒症早期出现炎症因子瀑布式升高,包括白细胞介素(IL)-6、IL-10等^[6],对成人脓毒症患者的研究发现T3降低程度与IL-6升高程度存在直接的相关性^[7-8]。其机制可能与细胞因子抑制促甲状腺素(TSH)、T3和甲状腺过氧化物酶(TPO)的合成和分泌,抑制四碘酪氨酸(T4)脱碘成为T3,从而降低血清T3水平有关^[9]。但脓毒症患儿NTIS的发生率及与IL-6、IL-10的相关性尚未见充分报道。本研究旨在明确脓毒症及非脓毒症危重患儿NTIS的发生情况,并加深对IL-6、IL-10与NTIS在临床表现和内在机制方面相关性的理解。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究回顾性选取河北省儿童医院2017年2月到2020年2月收治的脓毒症患儿97例纳入脓毒症组;另选取非脓毒症危重患儿80例纳入非脓毒症组。脓毒症患儿纳入标准:(1)诊断符合2016年版国际脓毒症诊治指南^[10];(2)均为社区获得性脓毒症患儿。非脓毒症患儿为社区获得性细菌感染相关危重症患儿,包括:(1)重症肺炎患儿49例,需给予辅助通气,或合并心律失

常,或合并浆膜腔积液需引流,或存在意识障碍;(2)颅内感染患儿14例,发热同时存在意识障碍,或者反应差,或者肢体活动障碍,或者血流动力学不稳定;(3)急性胃肠道感染患儿12例,出现中重度脱水甚至血流动力学紊乱;(4)口咽部局灶感染患儿5例,出现气道梗阻需辅助通气。

排除标准包括:(1)院内感染继发脓毒症的患儿;(2)在其他科室或外院经过复杂治疗后转入的患儿;(3)既往患有甲状腺功能亢进、甲状腺功能低下、桥本氏甲状腺炎等甲状腺疾病的患儿;(4)合并患有心血管、血液、肝、肾等系统严重基础疾病的患儿;(5)近期服用过影响甲状腺功能药物的患儿。脓毒症患儿需满足上述所有排除标准;对照组患儿需满足第2~5条排除标准。

该研究已获得我院伦理委员会批准(医研伦审第108号)。

1.2 甲状腺功能测定

NTIS的诊断标准:(1)临床上各种引起NTIS的基础疾病;(2)无明显甲状腺疾病的存在;(3)有甲状腺激素和促甲状腺激素的特定变化^[11]。

NTIS可分为3型。低T3型:血清T3降低,T4正常或升高;低T3低T4型:血清T3、T4均降低;高T4型:血清T4升高^[11]。

所有研究对象在入院24h内采集晨起空腹静脉血行甲状腺功能测定。血样以3000 r/min离心15 min,分离血清,于-20℃冰箱保存。使用Beckman Access分析仪进行化学发光免疫分析,测定血清T3、T4、游离三碘酪氨酸(fT3)、游离四碘酪氨酸(fT4)、TSH。因多巴胺能够降低部分甲状腺功能指标,所以血标本均在使用多巴胺前采集。

1.3 观察指标

采集两组患儿白细胞、中性粒细胞比例、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、CD3⁺T细胞百分比、IL-6、IL-10、T3、T4、fT3、fT4、TSH等实验室指标,以及入院后1h内序贯器官衰竭评分(SOFA)、机械通气比例、总住院时间、感染灶分布(肺、肠道、脑、皮肤软组织、其他)、病原分布情况。

1.4 统计学分析

采用SPSS 24.0统计软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多

组间比较采用单因素方差分析；计数资料以例数或百分率(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用Pearson相关分析各指标间是否存在线性相关关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

两组患儿年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)，性别均以男性患儿居多，但构成比比

较差异无统计学意义($P>0.05$)。脓毒症组相比非脓毒症组，具有更高的SOFA评分，更长的总住院时间，更高的呼吸机使用率和更高的细菌培养阳性率($P<0.05$)。两组患儿的原发感染灶分布接近，包括呼吸系统(肺)、神经系统(脑)、消化系统(胃肠道)、局部软组织(皮肤软组织)和其他。两组均以肺部感染最多见，颅内感染次之，两组间各部位感染情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1~2。

表1 脓毒症组与非脓毒症组的临床资料比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, 例)	住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	SOFA ($\bar{x} \pm s$, 分)	呼吸机使用率 [例(%)]	细菌培养阳性率 [例(%)]
非脓毒症组	80	2.7 ± 1.9	47/33	10 ± 4	7 ± 3	32(40)	9(11)
脓毒症组	97	2.3 ± 1.1	64/33	23 ± 12	15 ± 6	60(62)	22(23)
χ^2/t 值		0.299	0.980	5.143	6.924	8.390	3.965
P 值		0.648	0.322	0.027	0.018	0.004	0.046

注：[SOFA]序贯器官衰竭评分。

表2 脓毒症组与非脓毒症组感染灶分布比较 [例(%)]

组别	例数	肺	脑	胃肠道	皮肤软组织	其他
非脓毒症组	80	40(50)	13(16)	5(6)	11(14)	11(14)
脓毒症组	97	52(54)	18(19)	13(13)	9(9)	5(5)
χ^2 值		0.229	0.161	2.455	0.002	0.875
P 值		0.633	0.688	0.117	0.963	0.350

2.2 炎症指标

两组白细胞计数(参考范围 $4 \times 10^9/L \sim 10 \times 10^9/L$)均高于正常值上限，细胞分类以中性粒细

胞为主，但这两项指标在两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。脓毒症组CRP及PCT水平均显著高于非脓毒症组($P<0.05$)。本研究进一步检测了反映炎症反应状态的IL-6和IL-10水平，脓毒症组IL-6水平较非脓毒症组显著升高($P<0.05$)，但IL-10水平在两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)，提示脓毒症组表现为强烈的促炎症反应。淋巴细胞亚型CD3⁺T细胞百分比(参考范围60%~82%)脓毒症组低于正常值下限，提示存在一定程度的免疫功能紊乱，但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 脓毒症组与非脓毒症组炎症指标及免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞 百分比(%)	CRP (mg/L)	PCT ($\mu g/L$)	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	CD3 ⁺ T细胞百 分比(%)
非脓毒症组	80	15 ± 7	60 ± 19	78 ± 35	5 ± 4	94 ± 83	19 ± 8	62 ± 8
脓毒症组	97	14 ± 11	63 ± 24	191 ± 43	104 ± 68	19654 ± 9633	12 ± 7	53 ± 13
t 值		0.069	0.824	8.266	9.328	19.748	1.298	1.147
P 值		0.763	0.532	0.008	0.004	<0.001	0.104	0.268

注：[CRP]C反应蛋白；[PCT]降钙素原；[IL]白细胞介素。

2.3 甲状腺功能

脓毒症组T3、fT3、TSH均值均低于正常值下

限，但T4、fT4均值在正常范围内，提示脓毒症患儿以T3降低更为显著。非脓毒症组T3、fT3均值

稍低于正常值下限,但T4、fT4、TSH均值均在正常范围内。两组间比较,脓毒症组各项指标水平均低于非脓毒症组($P<0.05$)。见表4。

非脓毒症组NTIS发生率显著低于脓毒症组($P<0.001$)。NTIS各型发生率比较,两组单纯低

T3发生率接近,差异无统计学意义($P>0.05$)。脓毒症组低T3低T4发生率为48%,显著高于非脓毒症组($P<0.001$)。

脓毒症组低TSH高达64%,而非脓毒症组无TSH降低情况($\chi^2=78.702$, $P<0.001$)。见表5。

表4 脓毒症与非脓毒症组甲状腺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	T3 (nmol/L)	T4 (nmol/L)	fT3 (pmol/L)	fT4 (pmol/L)	TSH (mIU/L)
非脓毒症组	80	1.26 ± 0.37	153.8 ± 28.7	3.66 ± 0.76	17.9 ± 2.1	2.1 ± 0.8
脓毒症组	97	0.77 ± 0.14	84.6 ± 33.4	2.26 ± 0.42	13.1 ± 3.9	0.6 ± 0.3
<i>t</i> 值		6.75	14.83	18.65	12.72	17.85
<i>P</i> 值		0.031	0.002	<0.001	0.003	<0.001

注: [T3] 三碘酪氨酸, 参考范围: 1.42~3.84 nmol/L; [T4] 四碘酪氨酸, 参考范围: 76.6~189.5 nmol/L; [fT3] 游离三碘酪氨酸, 参考范围: 3.69~8.40 pmol/L; [fT4] 游离四碘酪氨酸, 参考范围: 12.3~22.5 pmol/L; [TSH] 促甲状腺激素, 参考范围: 0.7~5.2 mIU/L。

表5 脓毒症和非脓毒症组NTIS发生率及各型发生率比较 [例(%)]

组别	例数	低T3	低T3 低T4	NTIS发生率
非脓毒症组	80	35(44)	13(16)	48(60)
脓毒症组	97	50(52)	47(48)	100(100)
χ^2 值		1.068	19.171	48.649
<i>P</i> 值		0.301	<0.001	<0.001

注: [T3] 三碘酪氨酸; [T4] 四碘酪氨酸; [TSH] 促甲状腺激素。
[NTIS] 非甲状腺疾病综合征。

2.4 IL-6与甲状腺功能

本研究分别对脓毒症组、非脓毒症组、全部(脓毒症+非脓毒症)患儿T3、T4、TSH与IL-6行Pearson相关性分析发现,脓毒症组和非脓毒症组T3、T4、TSH与IL-6均不存在线性相关($P>0.05$);但全部患儿T3、T4与IL-6均呈现负相关(分别 $r=-0.738$ 、 -0.701 , $P<0.001$),TSH与IL-6没有线性相关关系($P=0.061$)。见表6。

表6 脓毒症组、非脓毒症组及全部入组患儿IL-6与T3、T4、TSH相关性分析

组别	T3		T4		TSH	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
脓毒症组	0.449	0.521	0.073	0.757	0.038	0.974
非脓毒症组	-0.311	0.367	-0.412	0.355	0.071	0.832
全部	-0.641	<0.001	-0.753	<0.001	-0.457	0.061

注: [T3] 三碘酪氨酸; [T4] 四碘酪氨酸; [TSH] 促甲状腺激素。

3 讨论

危重症患者往往存在甲状腺功能低下^[12],这种情况是机体自身适应性的调整,还是感染造成的脏器功能损害存在争议。有学者认为这种功能低下并非甲状腺功能病理状态,NTIS是机体通过减少能量消耗和蛋白分解代谢自我保护的一种适应性调节的结果^[13]。但近年来越来越多的学者认为NTIS是一种病理性损害。一方面,炎症介质、细胞因子、微循环障碍、细菌毒素等多种因素作用会造成甲状腺功能损伤,继而出现甲状腺激素水平低;此外,血浆T4结合蛋白或者甲状腺素转运蛋白水平降低,或者导致血浆甲状腺激素结合蛋白能力降低的物质堆积也会造成甲状腺素水平降低^[14]。上述过程的最终结果就是机体出现氧气消耗,以及心血管、交感神经、消化、造血系统等功能紊乱,最终造成多器官功能障碍综合征和死亡^[15]。

脓毒症相关的NTIS临床无特异症状,依据循环血液中甲状腺激素水平分为低T3型、高T4型和低T3、T4型,其中以低T3型多见。有研究显示成人脓毒症NTIS的发生率为67%,T3降低组的病死率为50.1%,T3、T4同时降低组的病死率为69.1%,但是非NTIS组的病死率只有13.4%^[14]。儿童脓毒症T3水平降低占71.2%,T4水平降低占51.2%^[16]。本研究脓毒症儿童T3降低比例为100%,显著高于前者,这可能与脓毒症儿童纳入标准不一样有关。前者纳入标准基于2005年参考文

献^[17],而本研究诊断标准参考2017年参考文献^[10],且包含部分脓毒性休克的患儿,这会提高整体入组病例的危重症评分。各年龄段脓毒症和脓毒性休克患儿T3、T4均有不同程度降低^[14],但是NTIS各类型的分布情况不尽相同,这或许与不同的疾病严重程度、年龄差异、基础疾病等情况相关^[18]。

T3的降低与多种因素相关。炎症因子能够抑制甲状腺功能是导致NTIS的重要原因,其中IL-6是脓毒症主要的促炎因子^[6,19],多项研究认为它与NTIS的发生存在相关性。在急性期,IL-6并没有影响T4的水平,而是导致T3、fT3、TSH出现降低^[20]。5脱碘酶能够刺激T4向T3的转化,而细胞因子能够抑制5脱碘酶,引起T3的转化减少,从而导致T3浓度降低^[21]。体外研究发现D2对LPS的反应升高过程被证实有促炎性因子的参与^[22]。IL-6升高导致超氧游离基产生增加,从而导致ROS的产生,而这种氧化应激能够降低D1、D2型脱碘化酶的催化活性,并减少D1、D2型脱碘化酶介导的T4、T3转换,同时增加D3型脱碘化酶介导的T3、T4失活^[23]。

既往研究发现,总T3水平与IL-6存在负相关关系,但是与T4、TSH并没有这种相关性^[7]。而另一项研究提示NTIS患者IL-6和T4浓度存在线性关系^[24],且IL-6的升高与疾病严重程度和甲状腺功能的下降程度有关^[25-26]。还有研究发现IL-6同时与总T3、T4呈负相关^[8]。为研究外源性IL-6是否能够改善外周血甲状腺功能水平,一项研究给予肺结核患者外源性IL-6补充,但结果并未发现T4、fT4水平有明显改善^[26],这提示IL-6可能通过复杂的通路最终影响到T4水平。本研究脓毒症组全部患儿均存在T3降低,其中T3、T4同时降低占48%;而非脓毒症组T3降低占60%,T3、T4同时降低占16%。这些数据提示儿童脓毒症有较高的NTIS发生率,且危重症患儿T3降低的比例更高。TSH是垂体分泌的激素,实际上代表垂体或者下丘脑功能被影响。脓毒症组有64%出现TSH降低,远远高于非脓毒症组,因此在本研究中TSH降低能够更直接地反映下丘脑-垂体-甲状腺轴损害的程度。脓毒症组IL-6水平明显高于非脓毒症组,由于是社区获得性脓毒症、脓毒性休克,因此纳入病例大多数处于疾病早期,处于促炎症大量释放的阶段。而这个阶段,IL-6理论

上对神经内分泌系统的损害是严重的。在脓毒症组,IL-6与T3、T4、TSH未发现存在线性关系,而在非脓毒症组同样不存在线性关系,但是全部患儿的IL-6水平与T3、T4明显存在负相关。结合前面的理论分析,可以认为IL-6可能是导致T3、T4水平降低的重要因素。

综上,儿童脓毒症有较高的NTIS发生率,且IL-6的高水平与T3、T4的降低存在相关关系。本研究不足之处在于,没有动态监测IL-6、T3、T4、TSH的变化,因此治疗后IL-6的降低是否与T3、T4、TSH的反弹相关,这是我们之后要明确的问题。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(2): 355-382.
- [2] Maiden MJ, Torpy DJ. Thyroid hormones in critical illness[J]. *Crit Care Clin*, 2019, 35(2): 375-388.
- [3] Sahana PK, Ghosh A, Mukhopadhyay P, et al. A study on endocrine changes in patients in intensive care unit[J]. *J Indian Med Assoc*, 2008, 106(6): 362-364.
- [4] Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(Suppl 1): 10-67.
- [5] Yildizdas D. Thyroid hormone levels and their relations to survival in children with bacterial sepsis and septic shock[J]. *Crit Care*, 2006, 10(Suppl 1): 265.
- [6] Ma L, Zhang H, Yin YL, et al. Role of interleukin-6 to differentiate sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome[J]. *Cytokine*, 2016, 88: 126-135.
- [7] Davies PH, Black EG, Sheppard MC, et al. Relation between serum interleukin-6 and thyroid hormone concentrations in 270 hospital in-patients with non-thyroidal illness[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996, 44(2): 199-205.
- [8] Abozenah H, Shoeb S, Sabry A, et al. Relation between thyroid hormone concentration and serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 in patients with nonthyroidal illness including chronic kidney disease[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2008, 2(1): 16-23.
- [9] Zygnier W, Gójska-Zygnier O, Baska P, et al. Low T3 syndrome in canine babesiosis associated with increased serum IL-6 concentration and azotaemia[J]. *Vet Parasitol*, 2015, 211(1-2): 23-27.
- [10] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 304-377.

- [11] Langouche L, Jacobs A, Van den Berghe G. Nonthyroidal illness syndrome across the ages[J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(12): 2313-2325.
- [12] Fliers E, Bianco AC, Langouche L, et al. Thyroid function in critically ill patients[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(10): 816-825.
- [13] Singer M, De Santis V, Vitale D, et al. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation[J]. *Lancet*, 2004, 364(9433): 545-548.
- [14] Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update[J]. *J Endocrinol*, 2010, 205(1): 1-13.
- [15] Padhi R, Kabi S, Nath PB, et al. Prognostic significance of nonthyroidal illness syndrome in critically ill adult patients with sepsis[J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2018, 8(3): 165-172.
- [16] Yanni GN, Destarini CP, Lubis AN, et al. Thyroid hormone profile in children with sepsis: does euthyroid sick syndrome exist?[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(7): 1110-1113.
- [17] Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6(1): 2-8.
- [18] Iglesias P, Muñoz A, Prado F, et al. Alterations in thyroid function tests in aged hospitalized patients: prevalence, aetiology and clinical outcome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 70(6): 961-967.
- [19] Hausfater P. Biomarkers and infection in the emergency unit[J]. *Med Mal Infect*, 2014, 44(4): 139-145.
- [20] Stouthard JM, van der Poll T, Endert E, et al. Effects of acute and chronic interleukin-6 administration on thyroid hormone metabolism in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79(5): 1342-1346.
- [21] Chopra IJ. Nonthyroidal illness syndrome or euthyroid sick syndrome?[J]. *Endocr Pract*, 1996, 2(1): 45-52.
- [22] Sánchez E, Singru PS, Fekete C, et al. Induction of type 2 iodothyronine deiodinase in the mediobasal hypothalamus by bacterial lipopolysaccharide: role of corticosterone[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(5): 2484-2493.
- [23] Wajner SM, Goemann IM, Bueno AL, et al. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(5): 1834-1845.
- [24] Abo-Zenah HA, Shoeb SA, Sabry AA, et al. Relating circulating thyroid hormone concentrations to serum interleukins-6 and -10 in association with non-thyroidal illnesses including chronic renal insufficiency[J]. *BMC Endocr Disord*, 2008, 8: 1.
- [25] Matijatko V, Kis I, Torti M, et al. Septic shock in canine babesiosis[J]. *Vet Parasitol*, 2009, 162(3-4): 263-270.
- [26] Rey AD, Mahuad CV, Bozza VV, et al. Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis[J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21(2): 171-179.

(本文编辑: 万静)