

· 综述 ·

超声引导下静脉介入技术应用于肝结节诊疗的研究进展

张文娜, 黄增柱, 冯礼云, 邓叶青

广州市南沙区中医医院超声科, 广东 广州 510000

摘要: 肝结节为一种肝脏肿瘤样变性,其发病经历了一个从病毒性肝炎-肝硬化-肝癌的复杂过程,对该病的影像学临床诊治仍然面临着许多挑战。超声检查具有安全、简便、准确率高、价格便宜等优点,准确检测结节的侧支循环、供血血管、门静脉,使超声检查肝结节上有很好的效果,也将更有助于肝结节介入术后的疗效评价。本文概述了肝结节的多种结构类型,总结了肝结节的超声诊断进展,深入阐述超声引导下静脉介入技术在肝结节中诊疗价值的研究进展。

关键词: 超声; 静脉介入; 肝结节; 诊断与治疗; 研究进展

中图分类号: R 735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)09-1281-04

肝脏是人体最大的实质性消化器官,它参与体内的消化、代谢、解毒等多种过程,从而承担维持机体生命活动的作[1-2]。肝结节是由肝肿瘤或炎症性增生所引起的肝脏肿瘤样变性,为介于肝硬化与肝细胞癌之间的过渡性病变,多见于女性,当前在我国的发病人数逐年增加[3]。该病的发病病因不明确,在病理上由异常增生的 Kupffer 细胞、肝细胞、胆管及畸形的血管等组成,肺结节的存在也表明癌前病变的发生,有些病变可进展为肝癌[4-5]。这也意味着及早发现并诊治肝结节,对预防肝癌与改善患者预后具有重要价值[6]。超声医学具有费用低廉、高效、无放射性、实时成像等优点,可使肝结节的检出率与定性诊断准确率得以显著提高[7-8]。超声引导下静脉介入技术是一种新兴的影像学诊治技术,它成功地结合了两种方法的优势,不但扩大了显像范围,而且还能够准确进行术前评估、引导穿刺、术中和术后疗效评估等全过程[9],其在胃癌、前列腺癌、肺癌等疾病的诊疗过程中展现了很好的优势[10-11]。本文对超声引导下静脉介入技术在肝结节中诊疗价值的研究进展进行综述,以明确明确该技术的可行性及准确性,为临床应用提供参考。

1 肝结节的类型

肝脏的主要功能是分泌胆汁,担负着蛋白质、脂肪、碳水化合物、维生素和激素等的代谢过程,可促进脂肪的消化分解和脂溶性维生素的吸收。随着影像学与肝脏病理学的不断发展,发生于肝细胞癌与肝硬化中间的病变——肝结节已被广泛研究[12]。肝结节是指肉眼观及镜下表现有异于肝硬化再生结节的结节性病变,细胞改变可表现为大细胞改变与小细胞改变,前者具有较低异型程度,后者具有较高异型程度,在细胞学或/和结构上存在异型性,具有高分化肝癌的特征但异型程度尚不足以诊断为肝癌[13]。肝结节的结构改变主要包括脂肪变区域扩大、细胞密度增高等,在名称上也被称为大再生结节(macroregenerative nodule, MRN)、交界性病变、肝细胞腺瘤样增生等。现代医学把肝结节分为不典型增生灶、MRN、

不典型增生结节(DNs)、小肝癌等类型[14]。

1.1 不典型增生灶 不典型增生灶为直径 ≤ 1 mm 的微观异常的膨胀性肝细胞群,细胞呈癌前改变,病理表现为小细胞改变(small cell change, SCC)与铁质沉着,病变也多伴有独立的肝小叶或肝硬化结节[15]。

1.2 DNs DNs 又称之为不典型腺瘤样增生,为直径 ≤ 15 mm,其结构、膨大程度、颜色与周围肝硬化结节存在显著差异。DNs 多由病毒性肝炎、肝硬化、胆管炎、自身免疫性肝炎发展而来[16]。该病在病理上主要表现为完整的门管结构与外包膜上小管反应(ductular reaction, DR)位点。DNs 根据细胞形态还可分为轻度 DNs (LGDN)和高度 DNs (HGDN)。其中,前者存在假膜或纤维瘢痕,很少存在非伴行动脉,完全由门静脉供血,细胞及组织结构无明显异常,与周围肝质境界较清楚[17]。后者通常是边界不清的模糊结节,伴显著的组织结构和/或细胞异常,在结节中包含极不规则、细胞密度显著增加的小梁状结构,伴随有假腺管或腺泡形成、分散性小细胞与铁沉积灶。与 LGDN 比较, HGDN 其门管结构不完整,出现很多非伴行动脉,也是重要的鉴别特征[18]。

1.3 MRN MRN 指肉眼观 ≥ 5 mm 的肝细胞结节,也被称之为普通型腺瘤样增生,伴有组织结构或细胞异常,但是结节边界更清楚,可出现大细胞改变(large cell change, LCC)、透明细胞灶及脂肪变性等,有比较大的门管结构[19]。有学者认为 MRN 与 LGDN 之间在细胞密度、核异型性、克隆样增生等方面区别细微,可归为一种类型。也有学者认为 MRN 为体积较大的多克隆性再生结节,不是肝癌的癌前病变,与周围硬变结节在生物学行为上无显著差异[20]。

1.4 小肝癌 小肝癌为直径 ≤ 2 cm 的肝癌,也称为结节模糊的小肝癌、无明显边界的小肝癌。小肝癌的分化良好,细胞密度是周围肝质密度的 2 倍以上;结节不明确,无明显边界,伴随有假腺样结构、弥散性脂肪变、不规则小梁、肿瘤内门管,并且存在非伴行动脉。小肝癌与 HGDN 有重叠与类型之处,其中后者的病理特征是存在基质侵犯[21]。小肝癌可分为早期

肝癌和进展期肝癌,其中后者在组织学上表现为中度分化,边界清楚,由纤维假膜包裹,结节性质明确,通血管侵犯和肝内转移比较高,5 年生存率显著低于早期肝癌,在 40% 左右^[22]。

2 肝结节的超声诊断进展

肝结节的病理特征为病灶中央可见星状瘢痕样纤维组织,纤维间隔内含有增生的胆管及血管,间隔内有单核细胞浸润,纤维组织底部可见异常变粗的动脉,并可见 Kupffer 细胞^[23]。近年来随着影像学技术的迅速发展和广泛应用,使得肝结节检出的数量越来越多。肝结节与肝血管瘤、肝癌、肝腺瘤(HCA)等瘤鉴别困难,常出现误诊与漏诊情况。

随着医学影像诊断学的迅速发展,其应用领域也不断扩大,包括 MRI、X 线成像、CT、CT 灌注成像、单电子发射体层显像(PET)、超声成像等。不同成像技术的成像方法及原理并不相同,获取的影像学信息也各有优缺点,需要在临床上合理使用。其中超声成像可准确展示组织结构之间的空间关系与解剖特征,对空间具有较好分辨率,具有准确定位结节等优点。

2.1 肝结节的常规超声特征 肝结节的主要常规超声表现为肝脏病变部位形态欠规则,肝内高回声结节,周边可能存在卫星灶,局部血管可有受压迂曲现象,部分可见肝结节周围有不规则或完整光晕。其中小肝癌、HGDN 的主要超声表现为肝内高低不一的结节样回声,内部回声常不均匀,实质回声均匀,边界清晰,常为多发,可能压迫周围血管^[24]。不典型增生灶、DNs 的超声表现主要为肝内弥漫性的结节样占位,边界欠清晰,周围血管压迫现象,并使门脉及肝静脉迂曲。MRN 的主要超声表现为边界清晰、伴有静脉走行、高回声结节及压迫周围血管,有些患者伴有小血管穿行。不过受检查者操作方式、受检者体型、超声波物理性能等因素的影响,使得常规超声对位置较深、较小的肝结节等显示存在一定的困难^[25]。

2.2 肝结节的多普勒超声特征 多普勒超声包括彩色多普勒超声(CDFI)、能量多普勒超声(CDE)、脉冲多普勒超声(PW)等,在临床诊断中可提供与肝结节血供相关的有价值信息^[26-27]。多普勒超声可以肝结节内部及其周围血供的变化情况,多表现为较多的搏动性血流色彩,显示明亮的较高速血流色彩,肝门部肝动脉亦增宽。特别是小肝癌、HGDN 在脉冲多普勒超声与彩色多普勒超声表现门静脉主干或其分支内彩色血流充盈缺损,结节内部有较多的短线状或点状彩色血流分布^[28]。能量多普勒超声是利用多普勒信号的幅度为信息来源,无角度依赖性,其成像特征与红细胞聚集的数量相关,可显示结节内流速很低的血流^[29]。

2.3 肝结节的超声造影特征 超声造影(CEUS)技术可准确显示患者结节内的血管数量、血流灌注、血流动力学等情况,可检测常规超声无法检出的结节。特别是当前超声造影剂成像技术发展迅速,其中微泡可在超声声压作用下呈非线性运动而产生大量的谐波信号,然后通过外周静脉注射可以获得肝脏的增强造影效果,为此对于肝结节的诊断具有灵敏度高与分辨力高等特点。MRN 在门静脉相消退显示低回声,而动脉相增强显示高回声^[30]。肿瘤不完全坏死表现为动脉期肿

瘤的回声部分增强或完全增强,而肿瘤完全坏死则表现为不增强。另外超声造影结合能量谐波成像技术,能有效地反映肝组织和肿瘤内血流灌注情况,显著增强血流信号,作为一种标记物而进入到被检测的组织与靶器官,从而有利于肝结节的临床鉴别与诊断^[9,31]。

尽管超声技术可提供与肝结节血供相关的有价值信息,然而也存在不少缺陷,如对低流速血流缺乏敏感性、过于依赖角度等。超声对组织运动特别敏感,而肝脏受心脏跳动影响较大的,不适用于在扫描过程中不能屏住呼吸的患者,易产生运动伪影,导致在诊断中出现错误。

2.4 肝结节的超声融合技术 上述超声技术在临床上的应用都存在一定的优缺点,有时候错失观察结节的最佳时机,以至于出现漏诊。对此,联合运用成像技术与超声技术,可弥补超声诊断的弱点,从而提高结节的定位检出率,指导术前的病情评估^[32]。特别是超声与 CT/MRI 融合成像技术可结合实时性与高空间分辨率等特征,可将 CT/MRI 图像与超声所显示的切面实时对应,从而将诊断影像在空间上进行配对融合,进而帮助医生进行肝结节的诊断。已有研究显示应用融合成像技术结合能提高超声图像上难以显示但融合图像上能够清晰显示的结节的检出率,特别是通过监测结节的血流灌注情况,可从定性与定量两个角度对结节进行准确诊断^[33]。

3 超声引导下静脉介入技术在肝结节中的研究进展

鉴于肝结节的癌前属性以及较高的癌变概率,手术切除为主要的治疗方法,有研究发现癌变的发生与结节大小、细胞异型程度有一定关系,对于直径 ≥ 2 cm 的结节,应尽早手术切除;而对于直径 < 2 cm 结节,如发现明显增大或有癌变证据也应予早期手术切除^[34]。还有研究显示,由于孕期激素水平变化可能会对肝结节造成影响,对于诊断较为明确的育龄期女性也建议早期进行手术^[35]。而在超声引导下静脉介入治疗,增加了对结节穿刺的准确性,可减少对肝内血管以及胆道的损害,也减少了盲穿对器官误伤的并发症,从而有利于提高手术介入治疗效果。

3.1 超声引导下活体组织检查 活体组织检查被认为是肝结节诊治最可靠的诊断方法,而由于穿刺活检属于有创检查,因此,极易引发大出血,具有较大的检测风险。并且该方法在临床上的应用可能会造成肿瘤种植性转移,从而在临床上的应用受到一定程度的限制。而在超声引导下用细针对结节进行穿刺行细胞组织学活检,具有创伤小、并发症低等特点,可直接吸引结节组织细胞作涂片检查,从而对结节进行细胞学诊断^[36]。在具体应用中,在超声穿刺探头定位下,常规消毒皮肤,于超声显示屏观察穿刺针进入情况,见针进入结节后进行多次抽吸,直到注射器与穿刺针连接外有吸出物为止,然后进行病理学检查,指导后续治疗。

3.2 超声引导下介入治疗方法 随着超声医学的迅速发展,超声介入治疗已从传统的诊断领域逐步扩展到治疗领域,主要包括微超声引导下射频消融治疗(RFA)、高强度聚焦超声(HIFU)等,均具有创伤小、疗效显著、并发症少等优点。特别是在常规超声下引导消融治疗,可在重建的图像上显示计划

消融的结节,根据结节周围解剖结构设置最佳的消融参数,以帮助医生在术前制定合理的消融计划,能够提高结节完全消融率,减少并发症的发生。并且在超声引导下进行消融与射频治疗,有效避免了原瘤体在组织上边界不清晰甚至难以辨别的问题,保证完全破坏病灶部位,从而完成精准的一次性完全消融与射频术,使结节部位完全坏死,最大程度使结节部位缩小,提高治疗效果^[37]。当前超声造影技术可显示结节内血流灌注情况,可有效评估术中消融疗效,明显提升完全消融率。

3.3 超声引导下静脉介入治疗的发展 静脉介入是治疗肝结节的常用手段,其首先进行肝静脉插管造影,了解肝结节血供,结节数目、位置、大小等,然后再插管到结节供血血管,将血管硬化剂、栓塞剂注入结节血窦,使其填充并滞留其中,起到闭塞结节血窦、破坏血窦内皮细胞的作用。超声能够实时显像常被用来引导穿刺活检,超声引导下静脉介入治疗具有实时准确、安全可靠、费用低廉、对机体创伤小等优点。实时显示穿刺针所在的位置,能够避免损伤结节周围的大血管及相邻组织^[38]。而在静脉介入治疗过程中,首先行体外超声探查,明确肝结节与重要脉管及周围脏器之间关系;穿刺全程采用超声引导,避免损伤脉管及周围脏器;要在超声下实时观察整个结节颜色变化,如不满意,可以补充进行介入治疗。特别是当前将超声技术可使静脉介入手术前后的图像实现融合显示或同频显示,直观反映介入治疗是否达到安全边界^[39-40]。

4 结论

超声科对肝结节的结节大小、结节定位、形态等作出明确判断。超声引导下静脉介入技术具有创伤小、并发症低等特点,可增加对结节穿刺的准确性,提高手术治疗效果,并方便介入前后的随访与定期观察,对肝结节的诊疗有进一步的提高及帮助。不过超声图像质量受受检者呼吸动作的影响,可能会导致组织结构变形。并且超声引导下静脉介入治疗在空间位置上的差异难以避免,因此穿刺结果可能会有所不同。如何充分利用超声技术的优势,将是后续超声引导下临床诊治研究的重点。

参考文献

[1] Pace C, Nardone V, Roma S, et al. Evaluation of contrast-enhanced intraoperative ultrasound in the detection and management of liver lesions in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *J Oncol*, 2019, 2019:6089340.

[2] Pascual S, Miralles C, Bernabé JM, et al. Surveillance and diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review [J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(16):2269-2286.

[3] Răcățianu N, Leach NV, Bolboacă SD, et al. Interplay between metabolic and thyroid parameters in obese pubertal children. Does visceral adipose tissue make the first move? [J]. *Acta Clin Belg*, 2019-08-24. [Epub ahead of print].

[4] Sellers ZM, Lee LW, Barth RA, et al. New algorithm for the integration of ultrasound into cystic fibrosis liver disease screening [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 69(4):404-410.

[5] Vasuri F, Renzulli M, Fittipaldi S, et al. Pathobiological and radiolog-

ical approach for hepatocellular carcinoma subclassification [J]. *Sci Rep*, 9(1):14749.

[6] Yuan ZG, Wang ZY, Xia MY, et al. Comparison of diffusion kurtosis imaging versus diffusion weighted imaging in predicting the recurrence of early stage single nodules of hepatocellular carcinoma treated by radiofrequency ablation [J]. *Cancer Imaging*, 2019, 19(1):30.

[7] Zhang L, Lin WM, Li H, et al. Hepatic nontuberculous mycobacterial granulomas in patients with cancer mimicking metastases: an analysis of three cases [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2019, 9(6):1126-1131.

[8] 张梦琦,魏宁,祖茂衡,等.第397例上腹部不适—肝占位—肝脏上皮样血管内皮细胞瘤[J].*中华医学杂志*,2017,97(7):551-554.

[9] Ayuso C, Forner A, Darnell A, et al. Prospective evaluation of gadoteric acid magnetic resonance for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in newly detected nodules ≤ 2 cm in cirrhosis [J]. *Liver Int*, 2019, 39(7):1281-1291.

[10] Azuma K, Asakawa M, Konno T, et al. Hypoglycemia associated with disseminated metastatic tonsillar squamous cell carcinoma producing insulin-like growth factor-I in a Pomeranian dog [J]. *Vet Clin Pathol*, 2019, 48(3):429-434.

[11] 朱玉鹏,张德智,祝英乔.基于磁定位导航的影像融合联合针尖追踪技术引导微波消融治疗肝脏肿瘤1例[J].*中国介入影像与治疗学*,2018,15(1):63-64.

[12] 王勋,王松,罗英,等.介入栓塞联合射频消融治疗肝巨大局灶性结节性增生的疗效评价[J].*解放军医学院学报*,2018,39(6):461-464,476.

[13] 王泽,土继政,薛源,等.超声引导下聚桂醇硬化治疗甲状腺囊性病病变的应用价值[J].*中国药物与临床*,2018,18(10):1711-1712.

[14] Calandri M, Ruggeri V, Carucci P, et al. Thermal ablation with fusion imaging guidance of hepatocellular carcinoma without conspicuity on conventional or contrast-enhanced US: surrounding anatomical landmarks matter [J]. *La Radiol Med*, 2019, 124(10):1043-1048.

[15] de Gaetano AM, Catalano M, Pompili M, et al. Critical analysis of major and ancillary features of LI-RADS v2018 in the differentiation of small (≤ 2 cm) hepatocellular carcinoma from dysplastic nodules with gadobenate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(18):7786-7801.

[16] 李凯,黄倩楠.肝原发性黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤超声表现1例[J].*中华超声影像学杂志*,2017,26(8):692,697.

[17] Freebody J, Comin G, Segelov E, et al. Multifocal hepatic steatosis mimicking malignancy in two siblings [J]. *JGH Open*, 2019, 3(4):346-348.

[18] Granata V, Fusco R, de Lutio di Castelguidone E, et al. Diagnostic performance of gadoteric acid-enhanced liver MRI versus multidetector CT in the assessment of colorectal liver metastases compared to hepatic resection [J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1):129.

[19] Kim YK, Kim JA, Ryu SH, et al. Synchronous primary leiomyosarcoma in the thoracic vertebra and the liver [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2019, 74(1):57-62.

[20] 徐娟,赵峰,李俊芝.原发性肝癌超声造影诊断的特征性声像图表现[J].*肝脏*,2016,21(6):441-443.

- [21] Ezaki T, Masuda A, Shiomi H, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis with imaging appearance similar to that of malignant cystic tumor [J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2019, 13(2):265-270.
- [22] Kudo M, Ueshima K, Osaki Y, et al. B-mode ultrasonography versus contrast-enhanced ultrasonography for surveillance of hepatocellular carcinoma; a prospective multicenter randomized controlled trial [J]. *Liver Cancer*, 2019, 8(4):271-280.
- [23] Lim A, Budiawan H, Darmawan B, et al. The effect of retinoic acid in the ability of cold solid thyroid nodule to take up radioactive iodine: a preliminary study [J]. *World J Nucl Med*, 2019, 18(3):283.
- [24] 陈刚, 唐晓军, 魏强, 等. 超声造影评价肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗中晚期肝癌疗效 [J]. *东南国防医药*, 2016, 18(5):531-533, 539.
- [25] Bright LA, Gardiner KL, Veeder CL, et al. Hepatic hemangiosarcoma in a cynomolgus macaque (*Macaca fascicularis*) [J]. *Comp Med*, 2019, 69(3):240-248.
- [26] Mamone G, Carollo V, Di Piazza A, et al. Budd-Chiari Syndrome and hepatic regenerative nodules; Magnetic resonance findings with emphasis of hepatobiliary phase [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 117:15-25.
- [27] Murphy DJ, Royle L, Chalampalakakis Z, et al. The effect of a novel Bayesian penalised likelihood PET reconstruction algorithm on the assessment of malignancy risk in solitary pulmonary nodules according to the British Thoracic Society guidelines [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 117:149-155.
- [28] Ono R, Kumagai T, Uojima H, et al. Hepatic methotrexate-associated lymphoproliferative disorders identified by multiple liver tumors: a case report and review of the literature [J]. *J Med Case Rep*, 2019, 13(1):196.
- [29] Ozcan HN, Karcaaltincaba M, Pektas E, et al. Imaging liver nodules in tyrosinemia type-1: a retrospective review of 16 cases in a tertiary pediatric hospital [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 116:41-46.
- [30] van Wettere M, Purcell Y, Bruno O, et al. Low specificity of washout to diagnose hepatocellular carcinoma in nodules showing arterial hyperenhancement in patients with Budd-Chiari syndrome [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6):1123-1132.
- [31] 刘波, 朱晨霞, 董吉, 等. 超声造影对肝脏常见占位性病变诊断一致性的研究 [J]. *中国临床研究*, 2017, 30(3):398-399, 402.
- [32] Bannangkoon K, Hongsakul K, Tuftawee T, et al. Safety margin of embolized area can reduce local recurrence of hepatocellular carcinoma after superselective transarterial chemoembolization [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2019, 25(1):74-85.
- [33] Cerban R, Ester C, Iacob S, et al. Predictive factors of tumor recurrence and survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2018, 27(4):409-417.
- [34] Chammas MC, Oliveira AC, D Ávila MJ, et al. Characterization of malignant portal vein thrombosis with contrast-enhanced ultrasonography [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(1):50-55.
- [35] Ding Y, Rao SX, Wang WT, et al. Comparison of gadoteric acid versus gadopentetate dimeglumine for the detection of hepatocellular carcinoma at 1.5 T using the liver imaging reporting and data system (LI-RADS v. 2017) [J]. *Cancer Imaging*, 2018, 18(1):48.
- [36] Engelhardt EM, Trout AT, Sheridan R, et al. Focal liver lesions following Fontan palliation of single ventricle physiology: a radiology-pathology case series [J]. *Congenit Heart Dis*, 2019, 14(3):380-388.
- [37] Iavarone M, Viganò M, Piazza N, et al. Contrast imaging techniques to diagnose hepatocellular carcinoma in cirrhotics outside regular surveillance [J]. *Ann Hepatol*, 2019, 18(2):318-324.
- [38] Joo I, Lee JM, Lee DH, et al. Retrospective validation of a new diagnostic criterion for hepatocellular carcinoma on gadoteric acid-enhanced MRI: can hypointensity on the hepatobiliary phase be used as an alternative to washout with the aid of ancillary features? [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(4):1724-1732.
- [39] Kim DH, Choi SH, Kim SY, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI of hepatocellular carcinoma: value of washout in transitional and hepatobiliary phases [J]. *Radiology*, 2019, 291(1):270.
- [40] Nagayama Y, Iyama A, Oda S, et al. Dual-layer dual-energy computed tomography for the assessment of hypovascular hepatic metastases: impact of closing k-edge on image quality and lesion detectability [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(6):2837-2847.

收稿日期:2020-02-26 修回日期:2020-03-22 编辑:王宇

(上接第 1280 页)

- [32] Moshkelgosha S, Masetti G, Berchner-Pfannschmidt U, et al. Gut microbiome in BALB/c and C57BL/6J mice undergoing experimental thyroid autoimmunity associate with differences in immunological responses and thyroid function [J]. *Horm Metab Res*, 2018, 50(12):932-941.
- [33] McNabney S, Henagan TM. Short chain fatty acids in the colon and peripheral tissues: a focus on butyrate, colon cancer, obesity and insulin resistance [J]. *Nutrients*, 2017, 9(12):1348.
- [34] Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, et al. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis; what do we know so far? [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015:979167.
- [35] Ivanov II, Littman DR. Segmented filamentous bacteria take the stage [J]. *Mucosal Immunol*, 2010, 3(3):209.
- [36] Takiishi T, Fenero CIM, Camara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: shaping our immune responses throughout life [J]. *Tissue Barriers*, 2017, 5(4):e1373208.

收稿日期:2019-11-12 修回日期:2020-01-17 编辑:石嘉莹