

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.21.015

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191029.0943.008.html(2019-10-29)

低 T3 综合征与急性脑梗死严重程度及死亡的相关性研究*

鲁远君¹,李小荣¹,费容¹,文治成¹,曾建涛²,宋金玲¹

(重庆市长寿区人民医院:1.神经内科;2.检验科 401220)

[摘要] **目的** 探讨低 T3 综合征在急性脑梗死严重程度及死亡的相关性。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月该院神经内科收治的急性脑梗死患者 177 例为研究对象,同期健康体检者 168 例作为健康对照。分别在入院第 2 天清晨抽取空腹肘静脉血 3 mL,采用放射免疫分析法测定血清总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、总甲状腺素(TT4)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)水平;采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对患者神经功能缺损程度进行评估;分析各组低 T3 综合征构成情况及临床资料。**结果** 脑梗死组低 T3 综合征构成比明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=11.533, P=0.001$)。轻、中、重度脑梗死组低 T3 综合征构成比差异有统计学意义($\chi^2=12.920, P=0.002$)。中、重度脑梗死存活组与死亡组低 T3 综合征构成比差异无统计学意义($\chi^2=3.523, P=0.061$)。**结论** 低 T3 综合征的发生率与脑梗死的严重程度相关,而与脑梗死患者死亡无关。

[关键词] 脑梗死;功能正常甲状腺病综合征;死亡**[中图分类号]** R743.32**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)21-3662-04

Study on correlation of low T3 syndrome to severity and death of acute cerebral infarction*

LU Yuanjun¹, LI Xiaorong¹, FEI Rong¹, WEN Zhicheng¹, ZENG Jiantao², SONG Jinling¹

(1. Department of Neurology; 2. Department of Clinical Laboratory, Changshou

District People's Hospital, Chongqing 401220, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the incidence rate of low T3 syndrome in the patients with acute cerebral infarction and its correlation with severity and death of cerebral infarction. **Methods** A total of 177 patients with acute cerebral infarction in the neurology department of this hospital from January 2015 to December 2016 were selected as the study subjects, and contemporaneous 168 healthy people undergoing physical examination were served as the control group. Fasting venous blood 3 mL was taken on the second day after admission. The serum levels of TT3, FT3, TT4, FT4 and TSH were detected by using the radioimmunoassay. The neurologic function impairment degree was detected by using NIHSS. The constitution situation of low T3 syndrome and clinical data in each group were analyzed. **Results** The constituent ratio of low T3 syndrome in the cerebral infarction group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=11.533, P=0.001$). The ratio of low T3 syndrome had statistical difference among the mild, moderate and severe cerebral infarction groups ($\chi^2=12.920, P=0.002$). There was no statistically significant difference in the constituent ratio of low T3 syndrome between the moderate and severe cerebral infarction groups with the death group ($\chi^2=3.523, P=0.061$). **Conclusion** The incidence rate of low T3 syndrome is related to the severity of cerebral infarction, and has no relation with the death in the patients with cerebral infarction.

[Key words] brain infarction; euthyroid sick syndromes; death

脑梗死是缺血性卒中的总称,是由于脑组织局部供血动脉血流的突然减少或停止造成该血管供血区的脑组织缺血、缺氧坏死。低 T3 综合征[三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)水平降低而促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)水平不升高]是临床上无甲状腺功能低下表现的非甲状腺疾病,又

称非甲状腺疾病综合征,存在于各种危重症疾病中。在急性脑血管病中低 T3 综合征和低血清 T3 水平是常见并发症^[1]。研究表明,血清 T3 水平与急性缺血性卒中患者的预后有关,低 T3 综合征被报道与较差的临床转归有关^[2-4]。近期研究表明,在正常范围内较低的总三碘甲状腺原氨酸(total triiodothyroi-

onine, TT3)水平与缺血性卒中较差的短期结局有独立的联系^[5]。本文旨在探讨低 T3 综合征与脑梗死严重程度及死亡的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月本院神经内科收治的急性脑梗死患者 177 例为研究对象,年龄 42~84 岁。纳入标准:(1)年龄大于 40 岁;(2)发病 48 h 以内入院,经头颅 CT 或 MRI 证实病灶位于大脑半球、脑干及小脑,符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》的诊断标准^[6];(3)同意并签署知情同意书。排除标准:(1)合并甲状腺功能亢进、甲状腺功能减低、桥本甲状腺炎、甲状腺瘤等甲状腺疾病,且近期内服用影响甲状腺功能的药物;(2)合并严重心、肺、肝、肾功能不全;(3)合并严重感染;(4)长期服用糖皮质激素或胺碘酮等药物。选择本院同期健康体检者 168 例作为健康对照。本研究经重庆市长寿区人民医院伦理委员会批准(2015001)。两组年龄、性别、吸烟史、饮酒史及家族史比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 脑梗死组与对照组一般资料比较

项目	脑梗死组 (n=177)	对照组 (n=168)	χ^2/t	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	68.50±8.77	70.15±10.38	0.543	0.590
性别(n/n,男/女)	96/81	82/88	1.250	0.156
吸烟史[n(%)]	78(44.07)	59(35.11)	3.181	0.075
饮酒史[n(%)]	31(17.51)	23(13.69)	1.048	0.191
家族史[n(%)]	17(9.60)	9(5.36)	2.324	0.093
体质指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.96±0.86	23.34±1.15	4.081	0.004

1.2 方法 所有患者入院 24 h 内测量身高、体质量,完成血压、血糖、血脂、心肌酶谱、肝肾功能、心电图等检查,并计算患者体质量指数(body mass index, BMI)。患者入院第 2 天清晨 6:00—7:30 安静状态下

采集空腹肘静脉血 3 mL,室温下静置 30 min,2 500 r/min 离心 10 min,-20 °C 冰箱保存待检。采用放射免疫分析法测定血清 TT3、游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、总甲状腺素(TT4)、游离甲状腺素(FT4)、TSH 水平。患者入院时的神经功能缺损程度评定采用美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale,NIHSS)标准:轻度,NIHSS≤4 分;中度,NIHSS 为 5~14 分;重度,NIHSS≥15 分。出院随访包括电话随访或门诊随访,自登记时开始记录随访时间(18~24 个月)。终点事件包括主要终点(脑梗死和短暂性脑缺血发作)、次要终点(急性心绞痛和心肌梗死)和各种原因的死亡,出现终点事件则随访结束。出院随访平均 30.819 个月。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验和方差分析,通过校正 P 值进行多重比较;计数资料以例数和百分比表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组低 T3 综合征构成情况 对照组低 T3 综合征构成比明显低于脑梗死组,差异有统计学意义($\chi^2=11.533, P=0.001$),见表 2。

表 2 对照组与脑梗死组低 T3 综合征构成情况(n)

组别	低 T3 综合征	正常 T3	合计
对照组	4	164	168
脑梗死组	21	156	177
合计	25	320	345

2.2 脑梗死患者临床资料分析 轻、中、重度脑梗死患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、家族史、高血压、糖尿病、高脂血症及 BMI 比较差异无统计学意义($P>0.05$),心房纤颤、NIHSS 评分差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 脑梗死患者不同分型临床资料比较

项目	轻度组(n=57)	中度组(n=67)	重度组(n=53)	χ^2/t	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	67.57±11.77	69.57±9.25	72.00±8.85	0.341	0.715
性别(n/n,男/女)	29/28	38/29	29/24	0.430	0.807
吸烟史[n(%)]	23(40.35)	31(46.27)	24(45.28)	0.483	0.785
饮酒史[n(%)]	7(12.28)	13(19.40)	11(20.75)	1.631	0.442
家族史[n(%)]	3(5.26)	9(13.43)	5(9.43)	2.370	0.306
高血压[n(%)]	38(66.67)	55(82.09)	37(69.81)	4.269	0.118
糖尿病[n(%)]	18(31.58)	14(20.90)	9(16.98)	3.600	0.165
高脂血症[n(%)]	13(22.81)	7(10.45)	5(9.43)	5.251	0.072
心房纤颤[n(%)]	9(15.79)	14(20.90)	26(49.06)	17.663	0.000
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	25.43±1.72	26.29±1.60	25.86±2.04	0.399	0.677
NIHSS 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	2.43±1.51	9.43±2.94	18.71±3.25	65.262	0.000

2.3 脑梗死不同分型低 T3 综合征构成情况 轻、中、重度脑梗死患者低 T3 综合征构成比差异有统计学意义($\chi^2 = 12.920, P = 0.002$), 见表 4。

表 4 脑梗死患者不同分型低 T3 综合征构成情况(n)

组别	低 T3 综合征	正常 T3	合计
轻度组	3	54	57
中度组	14	53	67
重度组	17	36	53
合计	34	143	177

2.4 中、重度脑梗死存活组与死亡组临床资料比较

出院随访, 发病后 2 周死亡 30 例, 其中中度脑梗死组 11 例, 重度脑梗死组 19 例。中、重度脑梗死存活组与死亡组患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、家族史、高血压、糖尿病、高脂血症、BMI、心房纤颤及 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 5。

表 5 中、重度脑梗死存活组与死亡组的临床资料比较

项目	中、重度脑梗死存活组(n=90)	死亡组(n=30)	χ^2/t	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	70.57 \pm 8.65	72.14 \pm 10.76	-0.301	0.769
性别(n/n, 男/女)	55/35	12/18	4.066	0.056
吸烟史[n(%)]	43(47.78)	12(40.00)	0.548	0.529
饮酒史[n(%)]	19(21.11)	5(16.67)	0.278	0.793
家族史[n(%)]	10(11.11)	4(13.33)	0.108	0.748
高血压[n(%)]	71(78.89)	21(70.00)	0.994	0.328
糖尿病[n(%)]	16(17.78)	7(23.33)	0.448	0.593
高脂血症[n(%)]	9(10.00)	3(10.00)	0.000	1.000
心房纤颤[n(%)]	28(31.11)	10(33.33)	0.051	0.821
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.84 \pm 1.86	26.46 \pm 1.81	-0.534	0.608
NIHSS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	12.40 \pm 4.28	16.40 \pm 3.65	-1.591	0.150

2.5 中、重度脑梗死存活组与死亡组低 T3 综合征构成情况 中、重度脑梗死存活组与死亡组低 T3 综合征构成比差异无统计学意义($\chi^2 = 3.523, P = 0.061$), 见表 6。

表 6 中、重度脑梗死存活组与死亡组低 T3 综合征构成情况(n)

组别	低 T 综合征	正常 T3	合计
中、重度脑梗死存活组	11	79	90
死亡组	8	22	30
合计	19	101	120

3 讨 论

甲状腺激素包括 T3 和 T4, 血浆中的 T4 完全由甲状腺分泌, 血浆中的 T3 20% 来自甲状腺直接分泌, 80% 来自血浆中 T4 在外周的转化。甲状腺素有促进细胞代谢, 增加氧消耗, 刺激组织生长、成熟和分化的

功能, 并且有助于肠道中葡萄糖的吸收。许多非甲状腺疾病均可引起机体内甲状腺激素水平的变化, 称为甲状腺病态综合征(euthyroid sick syndrome, ESS), 包括低 T3 综合征、低 T3 和 T4 综合征、高 T4 综合征等, 常见的是低 T3 综合征, 其特点为血清 T3 降低, T4 降低或正常, 而 TSH 正常^[7]。

低 T3 综合征见于慢性肝病、急性或慢性感染、肾脏疾病、心脏和肺部疾病、肿瘤、外科手术和创伤, 也见于饥饿和碳水化合物缺乏。本试验针对急性脑梗死患者进行研究, 结果发现对照组低 T3 综合征发生率明显低于脑梗死组, 差异有统计学意义($P = 0.001$), 表明人体发生缺血性脑卒中时低 T3 综合征的发生率也增加。

发生低 T3 综合征时, 由于组织 5'-单脱碘酶作用受抑制, 活性下降, 使 T4 向 T3 转化减少, T3 的生成率下降。一般认为低 T3 综合征是机体在危重疾病时的保护性适应机制, 血清 T3 降低使主要依赖循环中 T3 的肝、肾、心、骨骼肌等组织代谢降低, 有利于节省能量, 减少消耗。

在卒中发作后的几个小时内, 血浆 T3 就会减少, 而变化的幅度与卒中的严重程度有关^[8-11]。最近的荟萃分析也证实了较低的 T3 水平与卒中严重程度之间的联系^[12], 一项旨在评价甲状腺激素在急性缺血性卒中的预后价值的荟萃分析证实: 低 T3 水平对急性缺血性卒中不良预后的预测价值^[13]。本研究发现, 轻、中、重度脑梗死亚组低 T3 综合征发生率差异有统计学意义($P = 0.002$)。表明低 T3 综合征与急性脑梗死患者神经功能缺失程度有一定关联, 与周喜燕等^[14]的研究结果一致, 并认为低 T3 综合征可能是急性脑梗死患者神经功能预后较差的预测因素。

李莎^[15]研究认为伴低 T3 综合征的大动脉粥样硬化型颈内动脉系统梗死患者神经功能缺损更严重, 可能是其预后更差的原因。高龄及侧支循环开放比例较低可能是大动脉粥样硬化型脑梗死患者预后差的重要原因^[16]。吴德峰^[17]的研究也认为高龄及神经功能缺损严重, 可能是大动脉粥样硬化型脑梗死伴低 T3 综合征患者预后较差的独立危险因素。

梁华兵等^[18]研究认为伴发低 T3 综合征的危重患者病死率高, T3 值可作为危重患者死亡的预测指标。BUNEVICIUS 等^[19]研究认为低 T3 综合征影响 32%~62% 的急性脑血管事件患者。血清低 T3 水平与较高的卒中严重程度、较复杂的临床病程、较高的病死率相关。上述结果与本研究结果不一致, 与存活的中、重度脑梗死患者比较, 发病后 2 周内死亡的患者其低 T3 综合征发生率差异无统计学意义($P = 0.061$)。单纯血清中 TT3 水平降低仅代表 ESS 的轻度状态, 但随着病情加重, 将逐渐发展为更为复杂的低 T3 和 T4 综合征。

T3 在动物模型中被证实具有神经保护效果。有

学者研究在短暂性大脑中动脉闭塞的小鼠模型中 T3 的神经保护作用^[20-22],表明对 T3 的管理与梗死体积的减少和神经功能缺损的减少有关。

对于低 T3 综合征,用补充激素或拮抗剂纠正甲状腺素是否会改善预后,需要进行大规模、前瞻性的干预性的研究^[23]。目前低 T3 综合征的治疗主要是以原发疾病的治疗为主,如果原发疾病得到有效治疗,低 T3 综合征可能会逐渐得到纠正。

参考文献

- [1] BUNEVICIUS A, IERVASI G, BUNEVICIUS R. Neuroprotective actions of thyroid hormones and low-T3 syndrome as a biomarker in acute cerebrovascular disorders [J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(3): 315-326.
- [2] ALEVIZAKI M, SYNETO M, XYNOS K, et al. Low triiodothyronine: a strong predictor of outcome in acute stroke patients [J]. *Eur J Clin Invest*, 2007, 37(8): 651-657.
- [3] AMBROSIUS W, KAZMIERSKI R, GUPTA V, et al. Low free triiodothyronine levels are related to poor prognosis in acute ischemic stroke [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2011, 119(3): 139-143.
- [4] NEIDERT S, KATAN M, SCHUETZ P, et al. Anterior pituitary axis hormones and outcome in acute ischaemic stroke [J]. *J Intern Med*, 2011, 269(4): 420-432.
- [5] XU X Y, LI W Y, HU X Y. Alteration of thyroid-related hormones within normal ranges and early functional outcomes in patients with acute ischemic stroke [J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016: 3470490.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [7] UTIGER R D. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery: to treat or not to treat? [J]. *N Engl J Med*, 2008, 333(23): 1562.
- [8] WARTOFSKY L, BURMAN K D. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome" [J]. *Endocr Rev*, 1982, 3(2): 164-217.
- [9] BIANCO A C, SALVATORE D, GEREBEN B, et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases [J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(1): 38-89.
- [10] DOCTER R, KRENNING E P, DE JONG M, et al. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism [J]. *Clin Endocrinol*, 1993, 39(5): 499-518.
- [11] ROTHWELL P M, LAWLER P G. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters [J]. *Crit Care Med*, 1995, 23(1): 78-83.
- [12] LAMBA N, LIU C, ZAIDI H, et al. A prognostic role for low tri-iodothyronine syndrome in acute stroke patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 169: 55-63.
- [13] JIANG X, XING H, WU J, et al. Prognostic value of thyroid hormones in acute ischemic stroke a meta analysis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16256.
- [14] 周喜燕, 唐咏春, 孙德华, 等. 脑梗死急性期出现低 T3 综合征与发病的严重程度及短期预后的相关性分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(10): 1223-1224.
- [15] 李莎. 低 T3 综合征在大动脉粥样硬化型脑梗死中的临床意义 [D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [16] 李莎, 吴冠会, 罗蔚锋, 等. 侧支循环开放不佳是大动脉粥样硬化型脑梗死患者伴发低 T3 综合征预后差的重要影响因素 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2017, 25(2): 75-79.
- [17] 吴德峰. 急性脑梗死与低 T3 综合征相关性的临床研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [18] 梁华兵, 李红梅. 低 T3 综合征对危重患者死亡的预测价值研究 [J]. *重庆医学*, 2014, 43(34): 4671-4673.
- [19] BUNEVICIUS A, IERVASI G, BUNEVICIUS R. Neuroprotective actions of thyroid hormones and low-T3 syndrome as a biomarker in acute cerebrovascular disorders [J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(3): 315-326.
- [20] HIROI Y, KIM H H, YING H, et al. Rapid nongenomic actions of thyroid hormone [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(38): 14104-14109.
- [21] MDZINARISHVILI A, SUTARIYA V, TALASILA P K, et al. Engineering triiodothyronine (T3) nanoparticle for use in ischemic brain stroke [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2013, 3(4): 309-317.
- [22] SAYRE N L, SIFUENTES M, HOLSTEIN D, et al. Stimulation of astrocyte fatty acid oxidation by thyroid hormone is protective against ischemic stroke-induced damage [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(2): 514-527.
- [23] DHITAL R, POUDEL D R, TACHAMO N, et al. Ischemic stroke and impact of thyroid profile at presentation: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(12): 2926-2934.

(收稿日期: 2019-04-02 修回日期: 2019-06-18)