

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.18.012

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210709.1234.006.html\(2021-07-09\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210709.1234.006.html(2021-07-09))

卒中恢复期患者血清甲状腺激素水平与认知障碍的关系^{*}

张俊¹, 马将^{2△}, 李红², 梅浩男¹

(1. 华北理工大学护理与康复学院, 河北唐山 063210; 2. 河北省石家庄市人民医院康复医学科 050030)

[摘要] **目的** 探讨卒中恢复期患者血清甲状腺激素水平与认知障碍的关系。**方法** 选取 2018 年 9 月至 2020 年 10 月石家庄市人民医院进行康复治疗的 222 例卒中恢复期患者为研究对象, 采用简易精神状态量表(MMSE)进行评估, 分为卒中后认知障碍(PSCI)组和非 PSCI 组。比较两组一般资料和血清甲状腺激素水平, 利用二元 logistic 回归分析 PSCI 的危险因素, 用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清甲状腺激素水平对 PSCI 的临床诊断价值。**结果** PSCI 组三碘甲状腺原氨酸(T₃)、甲状腺素(T₄)和游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)水平均明显低于非 PSCI 组($P<0.05$)。二元 logistic 回归分析显示, 血清高 T₃ 水平是 PSCI 的保护因素($OR=0.106, 95\%CI=0.031\sim0.361, P<0.05$)。血清 T₃ 诊断 PSCI 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.719 ($P<0.05$)。**结论** 卒中恢复期血清高 T₃ 水平是 PSCI 的保护因素, 且对 PSCI 的临床诊断具有一定价值。

[关键词] 卒中; 甲状腺激素; 三碘甲状腺原氨酸; 认知; 认知障碍

[中图法分类号] R493 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)18-3120-03

Relationship between thyroid hormone levels and cognitive impairment in patients with stroke recovery^{*}

ZHANG Jun¹, MA Jiang^{2△}, LI Hong², MEI Haonan¹

(1. College of Nursing and Rehabilitation, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China; 2. Department of Rehabilitation Medicine, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050030, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between serum thyroid hormone levels and cognitive impairment in patients with stroke recovery. **Methods** A collection of 222 patients with stroke recovery who underwent rehabilitation treatment at hospital from September 2018 to October 2020 were assessed using the Mini Mental State Scale (MMSE) and divided into the post-stroke cognitive impairment (PSCI) group and the non-PSCI group. The general data and serum thyroid hormone levels of the two groups were compared, binary logistic regression was used to analyze the independent risk factors of PSCI, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the clinical diagnostic value of thyroid hormone levels for PSCI. **Results** The levels of triiodothyronine (T₃), thyroxine (T₄) and free triiodothyronine (FT₃) in the PSCI group were significantly lower than those in the non-PSCI group ($P<0.05$). Binary logistic regression analysis showed that serum high T₃ level was a protective factor for PSCI ($OR=0.106, 95\%CI=0.031-0.361, P<0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of serum T₃ in the diagnosis of PSCI was 0.719 ($P<0.05$). **Conclusion** Serum high T₃ level in the recovery phase of stroke is a protective factor for PSCI, and it has certain value in the clinical diagnosis of PSCI.

[Key words] stroke; thyroid hormone; triiodothyronine; cognition; cognitive disorder

卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)广泛存在于卒中患者, 增加了患者的死亡率和致残率, 对其日常生活活动能力和社会功能造成严重的影响^[1-2]。因此, 早期发现和早期干预 PSCI 以避免或延缓向痴呆转化至关重要^[3]。有研究表明血清甲状腺激素水平对阿尔茨海默病(Alzheimer,

AD)的发生和发展具有预测作用^[4], 且已有学者对卒中急性期血清甲状腺激素水平与 PSCI 的关系进行探究^[5], 但对恢复期两者之间关系尚不清楚。本文探究卒中恢复期患者血清甲状腺激素水平与认知障碍的关系, 为临床诊断及进一步的治疗提供参考, 现报道如下。

^{*} 基金项目: 河北省科技计划项目(2037727D); 河北省医学科学研究重点课题计划(20201399); 河北省“三三三人才工程”项目(A202002023)。 作者简介: 张俊(1995—), 在读硕士研究生, 主要从事神经康复研究。 △ 通信作者, E-mail: 17603119315@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 9 月至 2020 年 10 月石家庄市人民医院康复医学科三病区住院治疗的 222 例卒中恢复期患者为研究对象。纳入标准:(1)符合 1995 年全国第四届脑血管会议制订的卒中诊断标准,且经脑部 CT 或磁共振成像(MRI)加以证实;(2)病程 14 d 至 6 个月;(3)年龄小于或等于 80 岁;(4)右利手;(5)能配合完成认知测试;(6)无甲状腺相关疾病病史。排除标准:(1)存在严重心肝肾疾病,病情不稳定者;(2)严重失语,视力、听力缺陷不能完成认知测试者;(3)存在严重影响认知的精神类疾病者;(4)不能配合完成临床检查。222 例患者中男 153 例,女 69 例,年龄 31~79 岁,平均(59.19±12.23)岁;脑梗死 126 例,脑出血 96 例。根据是否发生 PSCI 分为 PSCI 组和非 PSCI 组。所有患者均知情同意并签署知情同意书,本研究经伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集患者年龄、性别、受教育年限、卒中类型和病程、高血压病史、糖尿病病史、高脂血症病史、血清甲状腺激素水平。

1.2.2 认知测试

所有患者均应用简易精神状态量表(mini-mental state examination,MMSE)评估认知功能,在患者入院 1 周内由医师指导完成 MMSE 评定,基于标准分类系统分组:24~30 分为认知正常,<24 分为认知障碍。

1.2.3 血清甲状腺激素水平检测

在入院后 24 h 内收集患者静脉血 5 mL,将抽取的静脉血注入促凝真空管,3 000 r/min 离心 10 min 收集患者血清,置于-80 ℃保存。采用化学发光法(仪器:罗氏公司 Cobas e601 全自动免疫分析仪)分析三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine,T3)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine,FT3)、甲状腺素(thyroxine,T4)、游离甲状腺素(free thyroxine,FT4)和促甲状腺激素(thyroxine stimulating hormone,TSH)水平,试剂盒购买自瑞士罗氏公司。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;采用 logistic 回归分析危险因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较

PSCI 组 MMSE 评分明显低于非 PSCI 组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组其他一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 两组血清甲状腺激素水平比较

PSCI 组 T3、T4 和 FT3 水平明显低于非 PSCI 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组一般资料比较

项目	非 PSCI 组 (<i>n</i> =66)	PSCI 组 (<i>n</i> =156)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	56.88±12.08	60.15±12.20	-1.883	0.068
男性[<i>n</i> (%)]	45(68.18)	108(69.23)	0.024	0.877
脑梗死[<i>n</i> (%)]	38(57.58)	88(56.41)	0.026	0.873
卒中病程($\bar{x}\pm s$,d)	44.82±38.20	39.73±28.95	0.971	0.334
受教育年限($\bar{x}\pm s$,年)	9.86±3.53	9.73±3.14	0.277	0.782
高血压病史[<i>n</i> (%)]	50(75.76)	120(76.92)	0.035	0.851
糖尿病病史[<i>n</i> (%)]	17(25.76)	48(30.77)	0.563	0.453
高脂血症病史[<i>n</i> (%)]	5(7.58)	12(7.69)	0.001	0.976
MMSE 评分($\bar{x}\pm s$,分)	26.29±2.29	18.06±2.98	20.048	0.001

表 2 两组血清甲状腺激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	非 PSCI 组 (<i>n</i> =66)	PSCI 组 (<i>n</i> =156)	<i>t</i>	<i>P</i>
T3(nmol/L)	1.44±0.35	1.17±0.32	5.510	0.001
T4(nmol/L)	123.83±27.25	115.39±21.23	2.780	0.006
FT3(pmol/L)	4.99±0.94	4.58±0.77	3.390	0.001
FT4(pmol/L)	12.72±2.29	11.98±3.65	1.520	0.129
TSH(mIU/L)	2.16±1.37	3.13±2.29	-0.337	0.736

2.3 二元 logistic 回归分析

二元 logistic 回归用于分析 PSCI 发生的危险因素,以是否发生 PSCI 作为因变量,将血清甲状腺激素纳入自变量,结果显示高 T3 水平是 PSCI 的保护因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 二元 logistic 回归分析

项目	回归系数	标准误	<i>P</i>	OR	95%CI
T3	-2.246	0.626	0.001	0.106	0.031~0.361
T4	-0.014	0.008	0.092	0.986	0.970~1.002
FT3	-0.002	0.252	0.993	0.998	0.609~1.634

2.4 血清甲状腺激素水平诊断 PSCI 的 ROC 曲线

根据所得分组数据绘制 ROC 曲线,结果显示血清 T3 对应的曲线下面积(AUC)为 0.719,95%CI:0.648~0.790($P<0.05$),临界值为 1.095 nmol/L,灵敏度 42.3%,特异度 92.4%,见图 1。

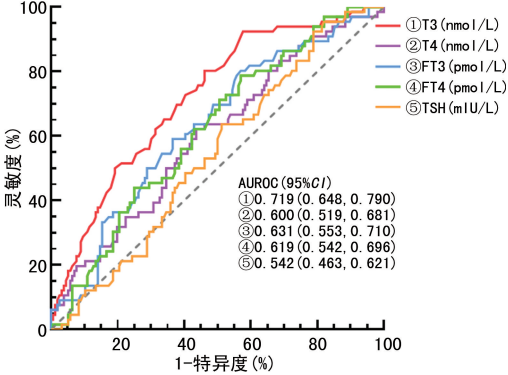


图 1 血清甲状腺激素水平诊断 PSCI 的 ROC 曲线

3 讨 论

甲状腺激素在大脑发育和脑功能中发挥重要作用^[6]。急性卒中会引起血清甲状腺激素水平的改变,特别是在急性应激状态下下丘脑-垂体-甲状腺轴障碍出现“低 T3 综合征”,且与疾病的不良预后有关^[7]。大脑在受到损伤后会出现一定程度的自发恢复,甲状腺激素可能通过调节神经元可塑性、神经发生、血管生成和谷氨酸毒性的过程从而参与神经修复^[8],但卒中后患者血清甲状腺激素水平恢复程度存在差异。因此,在卒中发生后及时检测甲状腺功能,并给予适当的干预可能会改善卒中后功能的恢复。

本研究显示,PSCI 组血清甲状腺激素水平明显低于非 PSCI 组,提示血清甲状腺激素水平与 PSCI 有一定的关系。进一步通过二元 logistic 回归分析发现,血清高 T3 水平是 PSCI 的保护因素,本研究结果补充了在卒中恢复期血清甲状腺激素水平与认知功能的关系。这与 BUNEVICIUS 等^[9]和 MAO 等^[10]关于急性期卒中患者认知障碍组血清 T3 水平明显低于认知正常组且较低的血清 T3 水平与出院时较差的认知功能相关的研究一致,提示在临床中对于卒中患者无论是在急性期还是恢复期都要定期检测血清 T3 水平。目前,已有研究给予 AD 小鼠皮下和海马注射 T3,治疗后发现 AD 小鼠的记忆力障碍得到了改善^[11]。那么针对 PSCI 患者是否可以通过给予补充适量的 T3 以改善认知功能需要以后进一步的探究。

目前,关于卒中后血清 T3 影响认知功能的机制尚不清楚。有研究显示较低水平的 T3 能够增加淀粉样前体蛋白的基因表达,增加 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)的沉积从而导致 AD 的发生和发展^[12]。同时 MAO 等^[10]发现,A β 沉积不仅存在于 AD 患者,也存在于 PSCI 患者。因此,推测卒中患者血清 T3 也可能通过调控淀粉样前体蛋白基因表达导致 A β 沉积从而影响认知功能。此外,认知障碍通常与促炎细胞因子有关。WAJNER 等^[13]发现低 T3 综合征患者在急性期的特征是白细胞介素-6(IL-6)的增加,从而导致人体细胞内甲状腺激素的失活,影响患者的认知功能^[14]。另一种可能的途径是卒中后脑血流量灌注减少,破坏了血脑屏障,影响上皮细胞中离子的转运,从而导致 T3 水平的下降^[15]。反之,甲状腺激素水平的下降也会影响脑血流灌注,能量代谢等,导致神经细胞的损伤从而产生认知障碍^[16]。

为了进一步明确血清甲状腺激素水平与 PSCI 之间的关系,将血清甲状腺激素纳入 ROC 曲线模型,发现 T3 对应的 AUC 为 0.719($P < 0.05$),当 T3 为 1.095 nmol/L,灵敏度 42.3%,特异度为 92.4%,表明血清 T3 对 PSCI 具有一定的诊断价值。本研究发现血清 T3 对 PSCI 的诊断灵敏度较低,在以后的研究中可以进一步探讨将血清 T3 与其他指标结合构建新的模型来诊断 PSCI。

综上所述,血清高 T3 水平是 PSCI 的保护因素,且对 PSCI 的临床诊断具有一定价值。因此,应该密切关注卒中恢复期患者血清甲状腺激素水平,特别是血清 T3 水平及其变化情况,对后续的治疗提供临床依据。但该研究也存在一定的局限性,样本量较小,以后应该在大样本量、前瞻性研究中进一步探究血清甲状腺激素水平与 PSCI 之间的关系。

参考文献

- [1] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5):459-480.
- [2] KULESH A, DROBAKHA V, KUKLINA E, et al. Cytokine response, tract-specific fractional anisotropy, and brain morphometry in post-stroke cognitive impairment [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(7):1752-1759.
- [3] 董强, 郭起浩, 罗本燕. 卒中后认知障碍管理专家共识 [J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(6):519-531.
- [4] RIEBEN C, SEGNA D, COSTA B R, et al. Sub-clinical thyroid dysfunction and the risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective cohort studies [J]. 2016, 101(12):4945-4954.
- [5] WANG Y, ZHOU S, BAO J, et al. Low T3 levels as a predictor marker predict the prognosis of patients with acute ischemic stroke [J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(7):559-566.
- [6] CALZÀ L, FERNÁNDEZ M, GIARDINO L. Role of the thyroid system in myelination and neural connectivity [J]. *Compr Physiol*, 2015, 5:1405-1421.
- [7] JIANG X J, XING H Y, WU J, et al. Prognostic value of thyroid hormones in acute ischemic stroke: a meta analysis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:16256.
- [8] TALHADA D, SANTOS C, REIS A, et al. Thyroid hormones in the brain and their impact in recovery mechanisms after stroke [J]. *Front Neurol*, 2019, 10:1103.
- [9] BUNEVICIUS A, KAZLAUSKAS H, RASKAUSK IENE N, et al. Ischemic stroke functional outcomes are independently associated with C-reactive protein concentrations and cognitive outcomes with triiodothyronine concentrations: a pilot study [J]. *Endocrine*, 2014, 45(2):213-220. (下转第 3126 页)

- [J]. 重庆医学, 2012, 41(15): 1502-1504.
- [7] COMPSTON J, COOPER A, COOPER C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis[J]. Arch Osteoporos, 2017, 12(1): 43.
- [8] KANIS J A, COOPER C, RIZZOLI R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2019, 30(1): 3-44.
- [9] LIU Z Y, CHEN R Q, JIANG Y T et al. A meta-analysis of serum osteocalcin level in postmenopausal osteoporotic women compared to controls[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2019, 20(1): 532.
- [10] NING Z, SONG S, MIAO L, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in urban health checkup population[J]. Clin Nutr, 2016, 35(4): 859-863.
- [11] LOOKER A C. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of major osteoporotic fractures in older U. S. Adults[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(5): 997-1006.
- [12] PLANTE L, VEILLEUX L N, GLORIEUX F H, et al. Effect of high-dose vitamin D supplementation on bone density in youth with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled trial[J]. Bone, 2016, 86: 36-42.
- [13] BOYACIOGLU O, ORENAY-BOYACIOGLU S, YILDIRIM H, et al. Boron intake, osteocalcin polymorphism and serum level in postmenopausal osteoporosis[J]. J Trace Elem Med Biol, 2018, 48: 52-56.
- [14] 张萌萌, 张秀珍, 邓伟民, 等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2019)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(10): 1357-1372.
- [15] MARQUES E A, GUDNASON V, LANG T, et al. Association of bone turnover markers with volumetric bone loss, periosteal apposition, and fracture risk in older men and women: the AGES-Reykjavik longitudinal study[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(12): 3485-3494.
- [16] 张萌萌. 甲状旁腺素的生物学研究与成骨作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(12): 1648-1651.
- [17] 孙宇庆, 陈瑜. 甲状旁腺素在骨质疏松症及骨科领域应用的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(4): 476-480.
- [18] 李月, 冯正平. 重组人甲状旁腺素防治骨质疏松的机制[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(4): 358-362.
- [19] 谢海燕. 25-羟基维生素 D₃、骨钙素和甲状旁腺素检测在骨质疏松症诊断中的应用价值[J]. 临床合理用药, 2015, 8(7): 101-102.

(收稿日期: 2020-12-11 修回日期: 2021-05-09)

(上接第 3122 页)

- [10] MAO L, CHEN X H, ZHUANG J H, et al. Relationship between β -amyloid protein 1-42, thyroid hormone levels and the risk of cognitive impairment after ischemic stroke[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(1): 76-87.
- [11] FARBOOD Y, SHABANI S, SARKAKI A, et al. Peripheral and central administration of T3 improved the histological changes, memory and the dentate gyrus electrophysiological activity in an animal model of Alzheimer's disease[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(3): 693-701.
- [12] CHEN Y, TIAN Z, LIANG Z, et al. Brain gene expression of a sporadic (icv-STZ Mouse) and a familial mouse model (3xTg-AD mouse) of Alzheimer's disease [J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51432.
- [13] WAJNER S M, GOEMANN I M, BUENO A L, 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.
- [14] CHEN H, WU Y, HUANG G, et al. Low Triiodothyronine syndrome is associated with cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke: a prospective cohort study[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2018, 26(12): 1222-1230.
- [15] CHEN X L, DUAN L H, HAN Y F, et al. Predictors for vascular cognitive impairment in stroke patients[J]. BMC Neurol, 2016, 16: 115.
- [16] NOMOTO S, KINNO R, OCHIAI H, et al. The relationship between thyroid function and cerebral blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0214676.

(收稿日期: 2020-12-29 修回日期: 2021-04-11)