



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.06.012

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.06.012

· 论著 ·

急性缺血性脑卒中患者甲状腺激素与疾病严重程度及死亡的关系

鲁远君 付照平 栾梅 贺传沙 宋金玲 曾建涛

【摘要】 目的 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者甲状腺激素的短期变化及其与 AIS 严重程度及死亡的关系。**方法** 纳入我院神经内科收治的 AIS 患者 208 例(AIS 组),根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将其分为轻度组(≤ 5 分,67 例)、中度组(6~15 分,77 例)及重度组(≥ 16 分,64 例),再根据存活情况将中度组和重度组 AIS 患者(120 例,失访 21 例)分为存活组(90 例)和死亡组(30 例)。选择同期于我院体检的健康者 168 例作为对照组。收集所有受试者的临床资料及各时期甲状腺激素水平并分组进行比较。记录所有受试者随访情况。**结果** AIS 组高血压病及糖尿病患者比例均高于对照组($P < 0.01$)。与对照组比较,AIS 组患者入院第 2 天、第 10 天血清三碘甲状腺原氨酸(T_3)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、促甲状腺激素(TSH)水平明显下降,入院第 10 天甲状腺素(T_4)、游离甲状腺素(FT_4)水平明显升高($P < 0.05$)。与同组入院第 2 天比较,AIS 组患者入院第 10 天 T_4 、 FT_4 、TSH 水平明显升高($P < 0.05$)。中、重度组患者 T_3 水平均低于轻度组,重度组患者 FT_4 水平高于轻度组($P < 0.05$)。与存活组比较,死亡组患者 T_3 、 FT_3 水平明显降低($P < 0.05$)。**结论** 甲状腺激素水平与 AIS 的发生、严重程度及死亡有一定关联。

【关键词】 缺血性脑卒中; 甲状腺激素; 严重程度; 死亡

【中图分类号】 R743.32

【文献标识码】 A

脑卒中包括缺血性脑卒中和出血性脑卒中,已成为全球第二大死亡原因,也是第三大致残原因。其中急性缺血性脑卒中(AIS)的全球患病率高达 299.1/100 000,造成了巨大的经济和社会负担^[1-2]。近年来,有研究发现在 AIS^[3] 和其他危重疾病^[4] 中血清三碘甲状腺原氨酸(T_3)浓度下降,且显示出与疾病预后不良的关联。研究表明,入院时较低的血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)水平可能预测 AIS 患者预后不良^[5]。既往临床和基础研究将重点放在甲状腺激素和 AIS 的关系上,但其结论似乎并不一致^[6]。目前对甲状腺激素在 AIS 病程中的变化及与 AIS 死亡的相关性研究方面尚未见文献报道。本研究旨在探讨甲状腺激素在 AIS 的发生及其在病程中的变化、对甲状腺激素与缺血性脑卒中严重程度及死亡的相关性进行研究。

对象与方法

1. 对象:2015 年 1 月~2016 年 12 月我院神经内科

收治的 AIS 患者 208 例(AIS 组)。纳入标准:(1)年龄 > 40 岁;(2)发病 48 h 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》^[7] 中关于 AIS 的诊断标准。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[8] 对 AIS 患者入院时的神经功能缺损程度进行评定,并根据评分将其分为轻度组(≤ 5 分,67 例)、中度组(6~15 分,77 例)及重度组(≥ 16 分,64 例);再根据存活情况将中度组和重度组 AIS 患者(120 例,失访 21 例)分为存活组(90 例)和死亡组(30 例)。选择于我院体检的健康者 168 例作为对照组。纳入标准:(1)年龄 > 40 岁;(2)无脑卒中病史。排除标准:(1)合并甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减低症、桥本甲状腺炎、甲状腺瘤等甲状腺疾病,且近期(2~4 周)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。本研究经我院伦理委员会审核批准[2015 年科研第(001)号],所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)临床资料收集:收集所有受试者的临床资料,包括年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、糖尿病、高血压

基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会资助项目(2015ZBX074)

作者单位:401220 重庆市长寿区人民医院神经内科(鲁远君、付照平、栾梅、贺传沙、宋金玲),医学检验科(曾建涛)

病、高脂血症、卒中家族史。

(2) 甲状腺激素检查: AIS 组患者于入院第 2、10 天、对照组受试者在体检时于清晨安静状态下采集空腹静脉血 3 ml, 室温下静置 30 min 后, 以 35 000 r/min (离心半径为 9 cm) 离心 15 min 分离血清, 在 -20 ℃ 冰箱保存待检。采用放射免疫分析法测定所有受试者血清 T₃、FT₃、甲状腺素 (T₄)、游离甲状腺素 (FT₄)、促甲状腺激素 (TSH) 水平。

(3) 治疗方法: AIS 患者参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[7] 进行基础治疗, 包括服用阿司匹林 150 ~ 300 mg/d、阿托伐他汀钙 20 mg/d, 并根据病情酌情给予降颅压、清除氧自由基、改善脑内循环代谢等药物治疗。

(4) 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。终点事件包括主要终点 (死亡) 和次要终点 (缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作和心肌梗死), 出现终点事件则随访结束。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 同一样本不同时间点比较采用配对样本 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析, 多组间两两比较采用 *LSD-t* 检验。计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. AIS 组和对照组受试者临床资料比较: 208 例 AIS 患者年龄 42 ~ 84 岁, 随访时间 6 ~ 50 个月, 平均随访时间 (30.82 ± 5.34) 个月, 失访 31 例 (轻度组失访 10 例, 中、重度组失访 21 例)。已随访的患者中, 随访期间出现缺血性脑卒中 52 例, 短暂性脑缺血发作 19 例, 心肌梗死 5 例; 在随访期间发病后 2 周内死亡 30 例。对照组患者年龄 41 ~ 79 岁, 随访时间均为 24 个月, 无失访者, 随访期间未发生缺血性脑卒中及心肌梗

死。AIS 组高血压病及糖尿病患者比例均高于对照组 (*P* < 0.01), 两组受试者其余指标比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

2. AIS 组和对照组受试者甲状腺激素水平比较: 与对照组比较, AIS 组患者入院第 2 天、第 10 天 T₃、FT₃、TSH 水平明显下降, 入院第 10 天 T₄、FT₄ 水平明显升高 (*P* < 0.05)。与同组入院第 2 天比较, AIS 组患者入院第 10 天 T₄、FT₄、TSH 水平明显升高 (*P* < 0.05)。见表 2。

3. 轻、中、重度 AIS 组患者甲状腺激素水平比较: 轻、中、重度 AIS 组患者 T₃、FT₃、FT₄ 水平比较差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。中、重度组患者 T₃ 水平均低于轻度组 (*P* < 0.001), 重度组患者 FT₄ 水平高于轻度组 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 轻、中、重度 AIS 组患者甲状腺激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)						
组别	例数	T ₃ (ng/ml)	FT ₃ (pg/ml)	T ₄ (ug/dl)	FT ₄ (ng/dl)	TSH (μU/ml)
轻度组	67	0.87 ± 0.13	2.70 ± 0.42	6.40 ± 1.15	0.97 ± 0.84	1.78 ± 0.67
中度组	77	0.81 ± 0.32 ^a	2.42 ± 0.47	6.49 ± 1.28	1.02 ± 0.83	1.50 ± 0.74
重度组	64	0.72 ± 0.98 ^a	2.27 ± 0.61	6.93 ± 1.41	1.05 ± 0.95 ^a	1.45 ± 0.82
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	0.172	0.041	0.201

注: 与轻度组比较, ^a*P* < 0.05

4. 存活组与死亡组患者甲状腺激素水平比较: 去除失访者 31 例, 177 例 AIS 患者中发病后 2 周内死亡 30 例, 均为中、重度组患者, 其中中度组死亡 11 例, 重度组死亡 19 例。与存活组比较, 死亡组患者 T₃、FT₃ 水平明显降低 (*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 存活组与死亡组患者甲状腺激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)						
组别	例数	T ₃ (ng/ml)	FT ₃ (pg/ml)	T ₄ (ug/dl)	FT ₄ (ng/dl)	TSH (μU/ml)
存活组	90	0.77 ± 0.15	2.41 ± 0.42	6.55 ± 1.22	1.04 ± 0.13	1.33 ± 0.65
死亡组	30	0.70 ± 0.11	2.11 ± 0.39	6.50 ± 1.10	1.06 ± 0.15	1.25 ± 0.63
<i>P</i> 值		0.020	0.001	0.860	0.498	0.608

表 1 AIS 组和对照组受试者临床资料比较 [例, (%)]									
组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	吸烟史	饮酒史	糖尿病	高血压病	高脂血症	脑卒中家族史
对照组	168	70.60 ± 9.29	24.44 ± 1.86	59 (35.12)	23 (13.69)	16 (9.52)	44 (26.19)	20 (11.90)	9 (5.36)
AIS 组	208	68.60 ± 8.08	25.70 ± 2.27	91 (43.75)	37 (17.79)	47 (22.60)	150 (72.12)	29 (13.94)	20 (9.62)
<i>P</i> 值		0.726	0.366	0.089	0.281	0.001	< 0.001	0.560	0.124

表 2 AIS 组和对照组受试者甲状腺激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)						
组别	例数	T ₃ (ng/ml)	FT ₃ (pg/ml)	T ₄ (ug/dl)	FT ₄ (ng/dl)	TSH (μU/ml)
对照组	168	1.14 ± 0.14	2.76 ± 0.36	5.83 ± 0.99	0.98 ± 0.10	2.10 ± 0.53
AIS 组	入院第 2 天	0.75 ± 0.13 ^a	2.24 ± 0.38 ^a	6.30 ± 1.02	0.99 ± 0.12	1.17 ± 0.46 ^a
	入院第 10 天	0.67 ± 0.13 ^a	2.07 ± 0.29 ^a	6.50 ± 1.07 ^{ab}	1.04 ± 0.13 ^{ab}	1.81 ± 0.62 ^{ab}

注: 与对照组比较, ^a*P* < 0.05; 与 AIS 入院第 2 天比较, ^b*P* < 0.05

讨 论

甲状腺激素包括 T_3 和 T_4 , 均为由甲状腺分泌的甲状腺激素, 其血液中的浓度受到 TSH 调节。TSH 是腺垂体分泌的促进甲状腺生长和机能的激素。腺垂体分泌 TSH, 一方面受下丘脑分泌的促甲状腺激素释放激素的促进性影响, 另一方面又受到 T_3 、 T_4 反馈性的抑制性影响。血液中大于 99% 的 T_3 、 T_4 和血浆蛋白结合, 其中主要和甲状腺素结合球蛋白结合, 只有约占血浆总量 0.4% 的 T_3 和 0.04% 的 T_4 为游离状态, 只有 FT_3 、 FT_4 才能进入靶细胞发挥作用, 和蛋白结合的部分仅对 FT_3 、 FT_4 起调节、稳定作用。

本研究结果发现, 与对照组比较, AIS 组患者入院第 2 天、第 10 天 T_3 、 FT_3 水平明显下降, 入院第 10 天 T_4 、 FT_4 水平明显升高, 提示 AIS 发生后, 抑制了 T_4 向 T_3 转化。入院第 2 天 AIS 组 TSH 水平明显下降, 入院第 10 天 TSH 水平明显升高, 提示随着脑梗死发病后 T_3 及 FT_3 水平持续下降, 负反馈调节使 TSH 水平明显升高, 促进甲状腺激素的合成与分泌。另有研究结果认为, 在甲状腺功能正常的 2 型糖尿病患者中, 颈动脉内膜中层厚度随 TSH 水平的升高呈递增趋势^[9], 表明 TSH 水平可能与颈动脉斑块形成有关。在美国成年人的长期随访期间, 与中度正常 TSH 水平相比, 高度正常 TSH 水平与全因心血管和癌症死亡率的风险增加相关^[10]。我们研究测得中重度 AIS 患者 TSH 呈中低度正常水平, 死亡组与存活组患者 TSH 水平比较差异无统计学意义。

在年轻的非糖尿病和非高血压患者中, 较低的高密度脂蛋白胆固醇和 FT_3 水平、较高的同型半胱氨酸和绝对中性粒细胞水平可能与 AIS 风险升高有关^[11]。一项 Meta 分析结果显示较低的 T_3 水平和 AIS 患者不良预后之间的关联^[12]。本研究中, 中、重度组患者 T_3 、 FT_3 水平明显低于轻度组, 死亡组 T_3 、 FT_3 水平明显低于存活组, 提示 T_3 、 FT_3 水平随着脑梗死病情加重而进一步降低。相关研究数据表明, 入院时低 FT_3 水平与急性脑卒中患者 3 个月的功能预后不良及死亡率相关^[13], 如果通过积极治疗, 血清 T_3 、 FT_3 水平仍未有效改善, 患者可能会因为疾病加重而死亡。

至于甲状腺功能与 AIS 死亡率的相关性, 一项 Meta 分析纳入 4 项研究, 其中 3 项显示较低 T_3 或较高 T_4 水平患者死亡率明显增加^[14]。相反, 另一项研究没有发现 T_3 或 T_4 与 AIS 死亡率之间的相关性^[15]。而本研究结果显示, 重度 AIS 患者 T_3 水平明显降低, AIS 死亡患者 T_3 及 FT_3 水平明显降低。

从生物信息学分析中鉴定的表达基因可能成为阐明低 FT_3 临床结局的候选基因, 并为改善脑卒中预后

提供治疗靶点^[16]。另有研究结果表明, 在缺血性脑卒中发生后腹腔注射 T_4 有潜在的治疗效果, 可通过其抗凋亡和抗炎机制来保护大鼠大脑免受损伤^[17]。相关研究结果表明 T_3 作为一种潜在且关键的治疗剂可促进缺血性脑卒中后丧失的神经功能恢复^[18]。用补充激素或拮抗剂纠正甲状腺功能是否会改善预后, 还需进行大规模、前瞻性干预性的研究^[19]。AIS 患者发病后病情加重、甚至死亡的过程可能与多因素有关, 但本研究样本量有限, 没有对甲状腺激素水平与神经功能缺失情况进行相关性分析, 有一定局限性。下一步我们将扩大样本量, 动态观察甲状腺激素水平及患者神经功能缺失情况, 并探讨其相关性。

参 考 文 献

- [1] Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke [J]. Circ Res, 2017, 120(3):439-448.
- [2] 黄攀攀, 刘学文. 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后预后不良危险因素的研究[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(2):101-104.
- [3] Wang Y, Zhou S, Bao JH, et al. Low T_3 levels as a predictor marker predict the prognosis of patients with acute ischemic stroke [J]. Int J Neurosci, 2017, 127(7):559-566.
- [4] Iervasi G, Landi P, Raciti M, et al. Low- T_3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease [J]. Circulation, 2003, 107(5):708-713.
- [5] Suda S, Muraga K, Kanamaru T, et al. Low free triiodothyronine predicts poor functional outcome after acute ischemic stroke [J]. J Neurol Sci, 2016, 368(368):89-93.
- [6] Bunevicius A, Iervasi G, Bunevicius R. Neuroprotective actions of thyroid hormones and low- T_3 syndrome as a biomarker in acute cerebrovascular disorders [J]. Expert Rev Neurother, 2015, 15(3):315-326.
- [7] 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.
- [8] 李莹. 不同严重程度及时间窗的急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓的预后研究[D]. 天津:天津医科大学, 2019.
- [9] 陈艾芸, 黄松, 李励, 等. 甲状腺功能正常的 2 型糖尿病患者促甲状腺激素水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(9):646-649.
- [10] Inoue K, Tsujimoto T, Saito J, et al. Association Between Serum Thyrotropin Levels and Mortality Among Euthyroid Adults in the United States [J]. Thyroid, 2016, 26(10):1457-1465.
- [11] Zhang N, Zhang L, Wang Q, et al. Cerebrovascular risk factors associated with ischemic stroke in a young non-diabetic and non-hypertensive population: a retrospective case-control study [J]. BMC Neurology, 2020, 20(1):424.
- [12] 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.
- [13] Suda S, Shimoyama T, Nagai K, et al. Low Free Triiodothyronine Predicts 3-Month Poor Outcome After Acute Stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(10):2804-2809.
- [14] Neider T, 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.
- [15] O'Keefe LM, Conway SE, Czup A, et al. Thyroid hormones and functional outcomes after ischemic stroke [J]. Thyroid Res, 2015, 8(1):9.
- [16] Zhang SC, Zhao X, Xu S, et al. Low free triiodothyronine predicts worsen neurological outcome of patients with acute ischemic stroke: a retrospective study with bioinformatics analysis [J]. BMC neurology, 2019, 19(1):272.
- [17] Genovese T, Impellizzeri D, Ahmad A, et al. Post-ischaemic thyroid hormone treatment in a rat model of acute stroke [J]. Brain Res, 2013, 1513(1513):92-102.
- [18] Talhada D, Feiteiro J, Costa AR, et al. Triiodothyronine modulates neuronal plasticity mechanisms to enhance functional outcome after stroke [J]. Acta Neuropathol Commun, 2019, 7(1):216.
- [19] Dhital R, Poudel DR, 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:2021-03-13)

(本文编辑:余晓曼)