

·临床研究·

探讨 NTIS 在 ICU 重症患者的预后影响

赵催春¹ 任颖¹ 邵琦¹ 杜冬梅¹ 全军民¹ 周明²

(1 上海交通大学 第六人民医院 特需医疗科 上海 200233; 2 上海市糖尿病临床医学中心 ICU 上海 200233)

摘要 目的:观察 NTIS 在 ICU 重症患者中的发病情况,及对病情的预后。方法 2010 年 1 月到 2010 年 3 月,收集上海交通大学附属第六人民医院重症监护病房 ICU 收治的患者共 161 例。根据甲状腺功能情况分组。记录其年龄、性别、血糖、血白蛋白、肝肾功能、电解质、白细胞、血气、心率、血压等,统计有创呼吸机的使用率、使用天数、APACHEII 评分、ICU 住院天数和住院期间的死亡率,分析相关的影响因素。结果:161 例入住 ICU 的重症患者中 74 例伴有 NTIS (45.96%),血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平是 ICU 住院时间的独立影响因素,低 T3 与住院期间死亡率明显相关,是主要死亡危险因子,NTIS 患者较正常甲状腺患者死亡风险增加 2.93 倍(95%CI, 1.052~8.182)。结论:低 T3 在重症疾病患者中发病常见,与住院期间死亡率明显相关,对于预测患者病情的严重程度和预后有重要的价值。

关键词 非甲状腺疾病综合症 重症 血清游离三碘甲状腺原氨酸

中图分类号 R581 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2011)12-2269-04

Effect of Nonthyroidal Illness Syndrome on Prognosis of Critically Ill ICU Patients

ZHAO Cui-chun¹, REN Yin¹, SHAO Qi¹, DU Dong-mei¹, QUAN Jun-min¹, ZHOU Ming²

ABSTRACT Objective: To investigate the prevalence of low T3 syndrome in patients with severe disease and explore the effect T3 syndrome on outcome of the severe disease. **Methods:** One hundred and sixty-one patients with severe disease admitted to Intensive care unit (ICU) underwent examinations of thyroid function and were further categorized according to thyroid hormone profile. The records of the ventilation utilization, the days of utilization, the length of stay in the ICU, mortality during hospitalization were evaluated, and the related factors were analysed. **Result:** Seventy-four of the 161 patients (45.96%) with low T3 syndrome. Free triiodothyronine (FT3) was the independent influential factor for length of hospital stay. Low FT3 was significantly correlated with mortality during hospitalization. It was revealed by multivariate Cox regression analysis that FT3 was the chief predictor for cumulative death (risk ratio, 2.93; 95% confidential interval, 1.052 - 8.182). **Conclusion:** The prevalence of low T3 syndrome in patients with severe disease reach to 50%, and low T3 syndrome plays an important role in predicting the disease severity and outcome.

Key words: Nonthyroidal; Illness; Syndrome; Severe diseases

Chinese Library Classification(CLC):R581 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)12-2269-04

前言

已有研究证实各种全身疾病尤其是急慢性重症疾病都会导致一些神经内分泌系统的改变,这种变化在垂体-肾上腺素轴的表现最为普遍;这种变化在下丘脑-垂体-甲状腺轴也同样可见^[1]。最典型的例子就是甲状腺三碘甲状腺原氨酸(T3)的下降,这种现象一直被称为“低 T3 综合症”(Low T3 syndrome)。这些低 T3 的患者在临床上其甲状腺功能是正常的,因此也被称为“正常甲状腺病态综合症”(euthyroid sick syndrome),新近则称为“非甲状腺疾病综合症”(nonthyroidal illness syndrome NTIS),其特征显示并非由于甲状腺功能异常引起,而是因为急性或慢性疾病所致。包括重症感染性疾病,创伤,手术,急性心梗,阻塞性肺部疾病,异体骨髓移植,心力衰竭,精神性疾病,营

养不良、饥饿^[2-9]等原因引起的血清 T3、T4 (thyroxine 甲状腺素)降低或正常, rT3 (reverse triiodothyronine 反 T3) 升高、TSH (thyroid stimulating hormone 促甲状腺激素)正常或降低。

有关 NTIS 在重症心脏病和脑外伤病人的发病情况我们已做了一些研究。本研究通过观察收住 ICU 的以普外科为主的重症患者合并 NTIS 的发生情况,同时通过对患者的随访,探讨 NTIS 对重症疾病患者的病情及预后的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

2010 年 1 月到 2010 年 3 月上海交通大学附属第六人民医院重症监护病房 (ICU) 收治的患者共 161 例,包括各种肿瘤(胰腺癌,胃癌,肝癌,乳腺癌等),失血性休克,肠梗阻,多发外伤和颈椎外伤截瘫等疾病。年龄 20--88 岁,平均年龄 63.39 岁,中位年龄 66 岁,男性 100 例占 (62.11%)。

1.2 方法

作者简介: 赵催春 (1979-) 住院医师,研究方向:内分泌 E-mail: flowfeather@sohu.com

(收稿日期:2011-03-02 接受日期:2011-03-26)

患者自送入 ICU 后立即予以 APACHEII 评分和死亡风险系数评估。次晨空腹抽血化验复查血常规,电解质,血气分析,血糖和肝肾功能等;采用放射免疫分析法检测甲状腺功能 FT3,FT4 和 TSH,以及 rT3;并根据 FT3 结果进行分组(甲状腺功能正常组与 NTIS 组)。所有患者随访 3 月生存情况。

1.3 统计学方法

SPSS13.0 软件进行数据的统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;预后分析采用 Logistic 逐步回归分析及多因素 Cox 比例风险模型分析;绘制 Kaplan Meyer 生存曲线。

2 结果

2.1 一般资料

161 例 ICU 患者,排除甲亢 2 例(1.2%)和亚临床甲亢 1 例(0.6%)。余下 158 例中男性 99 例(62.7%) 甲状腺功能正常组 84 例(53%),NTIS 组 74 例(47%),包括单纯 FT3 低下 70 例(44%),FT3 及 FT4 低下 3 例(2%),FT3、FT4 及 TSH 均低下 1 例。两组在 ICU 住院天数、总死亡率、FT3、FT4、血清白蛋白、血肌酐、血球压积、心率、呼吸频率、APACHEII 评分、死亡风险系

数、生存时间、总死亡率的差异有统计学意义。(见表 1)

2.2 低 T3 与 ICU 住院天数

在本次住 ICU 期间的存活患者中,其中 NTIS 组中平均住院时间为 6.61 天,最长天数为 70 天,对照组中平均住 ICU 时间为 1.86 天,最长天数为 7 天。两组比较差异有统计学意义。FT3 水平与住 ICU 天数呈负相关($r=-0.299,P<0.001$),在校正了年龄和性别后仍有统计学意义($r=-0.334,P<0.001$)。通过 Logistic 逐步回归分析,在年龄,性别,FT3,FT4,TSH,血糖,白蛋白,血肌酐等因素中,FT3 是影响住 ICU 时间首要独立危险因素,标准化回归系数为 -0.239。

2.3 低 T3 与死亡率

对 NTIS 组再进行细分,FT3<3.0pmol/l 的另分一组成为低低 T3 组,与正常组共形成三组,根据全部死亡率(包括住 ICU 期间和出 ICU 随访期间)作比较,在 22 名死亡患者中,5 位为正常组,7 位为低 T3 组,10 位为低低 T3 组,三组死亡率分别为 5.95%,14%及 41.6%,三组比较其死亡率有显著差异。

2.4 随访 90 天总死亡率

158 名患者出 ICU151 例,随访 90 天,以患者死亡为随访终点,非 NTIS 组死亡 3 例,占 3.6%,NTIS 组死亡 12 例,占

表 1 158 例 ICU 患者正常甲状腺功能组与 NTIS 组患者的临床特征比较
Table 1.Baseline Clinical characteristics of the study subjects between NTIS and control group

项目	非 NTIS 组	NTIS 组	P*
例数 (Number)	84	74	NS
年龄 (岁) Age	61.67± 15.89	65.34± 14.41	NS
男性 (%) Men	50 (59.5%)	49 (66.2%)	NS
白细胞 (WBC)	13.15± 4.63	14.20± 5	NS
血球压积 (Hc)	0.31± 0.56	0.28± 0.40	0.000
心率 (HR)	85.33± 13.57	90.66± 19.25	0.049
呼吸 (R)	17.62± 3.78	19.05± 5.06	0.044
收缩压 (SBP)	131.99± 19.71	130.18± 23.59	NS
舒张压 (DBP)	69.9± 14.81	67.16± 14.09	NS
血糖 (Blood sugar)	5.49± 1.41	5.96± 2.26	NS
血肌酐 (Creatinine)	75.57± 23.58	89.99± 44.03	0.013
白蛋白 (Albumin)	32.05± 7.72	29.35± 6.05	0.017
游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)	3.94± 0.35	3.11± 0.31	0.0010
游离甲状腺素 (FT4)	17.37± 2.21	15.33± 2.56	0.000
促甲状腺激素 (TSH)	1.32± 1.2	1.04± 0.96	NS
T3/rT3	51.39± 80.34	48.25± 76.47	NS
急性和慢性健康评分 (APACHEII 评分)	12.10± 3.8	14.30± 5.88	0.005
ICU 住院天数 (ICU Hospitalization days)	1.86± 1.44	6.61± 13.03	0.003
呼吸机使用天数 (Breathing machine use days)	1.04± 0.39	1.50± 2.02	0.056
生存时间 (Survival time)	85.65± 17.55	76.78± 27.11	0.018
总死亡率 (Total mortality)	5 (5.95%)	17 (22.97%)	0.002

17.4%($P=0.001$)。多因素 Cox 比例风险模型分析显示,纳入分析的性别、年龄、血糖、甲状腺功能等影响远期生存率的因素中,低血清 FT3 水平是重要死亡危险因素,NTIS 者比甲状腺功能正常者死亡风险增加 2.93 倍(95%CI, 1.052~8.182); (图 1)。

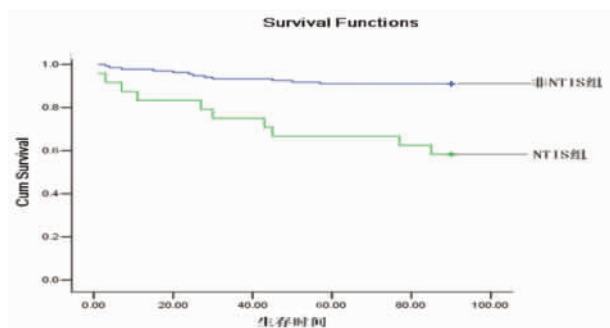


图 1. 两组患者的 Kalpan-Meier 生存曲线

Fig 1. Kalpan-Meier survival curve of patients of two groups

3 讨论

本研究的 ICU 患者 158 例中,包括各种肿瘤(胰腺癌,胃癌,肝癌,乳腺癌等),失血性休克,肠梗阻,多发外伤和颈椎外伤截瘫等疾病。年龄 20~88 岁,平均年龄 63.39 岁,中位年龄 66 岁;男性 100 例占 (62.11%)。在我们前面的两项研究中,显示 NTIS 在急性心肌梗死(重症监护 CCU)患者中的发病率为 41.12%^[10],在创伤性脑外伤(重症监护 NICU)的患者中的发病率为 53%^[11];本研究的 161 例普外科重症 ICU 患者中,合并 NTIS 的 74 例,占 45.96%,平均接近 50%,这与 Katharina 的调查结果类似^[12]。表明 NTIS 在重症患者中的发病率非常常见。根据对这些患者入住 ICU 的时间,总住院时间,使用呼吸机时间,相关因素的分析发现,影响 ICU 住院时间长短的前三位因素为呼吸机天数,FT3 和年龄,而 FT3 是影响患者总住院时间的首要因素,并且与患者住院期间的死亡率明显相关。Toqnini S 等的研究报告指出低 T3 是死亡率的最独立预测因子,更是预测短期存活的最敏感因子^[13]。Chinga-Alayo^[14]等研究发现,危重患者总 T3 水平每下降 10ng/dl,死亡风险就上升 49%,本研究的随访发现,血清 FT3 每下降 1pmol/l,死亡风险增加 2.93 倍。

在患者危重症时,发生 NTIS 的机制可能为:

1)应激状态下,由于儿茶酚胺、糖皮质激素分泌增加,使得肝脏和肾脏中的 I 型脱碘酶及骨骼肌中的 II 型脱碘酶活性降低,使外周组织 T4 向 T3 转化障碍^[15],而 III 型脱碘酶基因表达增加,III 型脱碘酶的活性在这些组织中升高,使 T4 向 rT3 的转化增加,同时加强 T3 向 T2 的分解代谢,但也有一些意见认为是先由于出现了激素水平的改变因而产生了脱碘酶的修饰改变,可以这样说,对于机体,这是一种相互作用的结果。^[1]

2)大量的细胞因子 IL-6, IL-10 释放,通过多种途径作用于下丘脑-垂体-甲状腺轴,影响甲状腺激素的合成、分泌、代谢和反馈等作用,使之发生 NTIS^[16]。

3)在疾病严重的状态下,甲状腺的运载蛋白其血浆浓度急剧下降,使得游离 T3, T4 减少^[1]。有学者研究发现重症患者血白蛋白水平降低,甲状腺球蛋白合成减少,使一些甲状腺激

素抑制物进入血循环,血清 T3, T4 下降。本研究也同样发现,低 T3 组综合症患者其白蛋白水平与 FT3 水平呈正相关 ($r=0.266, P<0.001$)。

过去部分学者认为患者处于严重疾病状态下时,机体各器官的能量需求和蛋白质代谢速率均减低,血 FT3 下降使机体处于最低代谢率,节省能量,减少消耗,故低 T3 被认作是危重疾病的保护性适应机制。但现在越来越多的研究发现 NTIS 是危重疾病的损伤性结果^[17]。Gangemi EN 等研究者连续追踪 Turin 烧伤中心的 295 例烧伤患者 4 年,并对其 FT3, FT4 和 TSH 进行回顾性的评估,发现在死亡患者中 FT3 和 TSH 水平明显低于存活患者。FT3 的浓度显示了烧伤严重程度和 Roi 评分之间有明显相关性^[18]。Scoscia^[19]等证实 FT3 与 PaO₂/FiO₂及 APACHE II 评分密切相关,是唯一一个增加呼吸衰竭患者死亡危险度 (OR 值 64.23) 的因素。

本研究结果提示当 FT3 降低时,尤其当 FT3 低于 3.0pmol/l 时,预后差。本研究在 T3 低于 3.0 以下时死亡率成倍上升。可能甲状腺激素在低于一定水平之内的时候其以适应性为主,而当低于一定量的时候,则以损伤性为主,导致了死亡率的加倍提高,而这个界值目前尚未界定,需要更大型的研究来证实。

本研究中以老年患者居多,其中以各种肿瘤疾患为主。对于老年人,其本身机体的功能情况相对年轻人有所减弱,而且甲状腺疾病的发生也较普遍,因此在住院老年患者中的 NTIS 的发病率可能也更高,FT3 水平对于其短期存活率更有预测意义。^[13]

在 Foreatier E^[20]的研究中 rT3 的升高反应了健康水平的下降。在本次的研究中 T3/rT3 两组中未见预期的差异,可能是由于样本量的有限导致了这样的结果,但其与 APACHEII 评分及死亡风险系数明显相关,而此两者与患者总死亡率呈显著相关。由于 rT3 在正常情况下含量也较低,而且其正常值参考范围幅度亦较大,当出现病理情况 rT3 在原有基础上上升,但可并不出现高于或显著高于正常值,仍可在正常范围内,尤其在重症慢性过程中,此时,由于疾病已转入慢性过程,在急性应答时可能升高的 T4 亦出现下降,转化为 rT3 的原料减少^[21],故利用其预测患者疾病程度及预后似乎不够理想及灵敏。

NTIS 在重症疾病中发病率高已经受到了临床医师的关注,在多项试验和研究中都可以看到 FT3 的降低与患者的病情及预后有着不可忽略的影响,故 FT3 的检测对于预测 ICU 患者病重程度和预后有着重要的临床意义,甚至可以是一个补充因素,作为 ICU 病情评估的又一手手段。如何早期关注和监测患者的 T3,并对其进行干预,以期改善患者的预后将是我们今后要研究的重要课题。

参考文献(References)

- [1] Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update[J]. Journal of Endocrinology, 2010, 205:1-13
- [2] 赵催春, 任颖. 低 T3 综合征和重症疾病[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2008, 128 (8): 1042-1044
- ZHAO Cui-chun REN Ying. Lower triiodothyronine syndrome and severe diseases [J]. Journal Of Shanghai Jiaotong University (MEDICAL SCIENCE), 2008, 28 (8): 1042-44

- [3] Den Brinker M, Joosten KF, Visser TJ, et al. Euthyroid sick syndrome in meningococcal sepsis: the impact of peripheral thyroid hormone metabolism and binding proteins [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(10):5613-5620
- [4] Powner DJ, Boccalandro C, Alp MS, et al. Endocrine failure after traumatic brain injury in adults [J]. *Neurocrit Care*, 2006, 5(1):61-70
- [5] Iltumur k, Gonul Olmez, Zuhul Ariturk, et al. Clinical investigation : thyroid function test abnormalities in cardiac arrest associated with acute coronary syndrome [J]. *Crit Care*, 2005, 9(4):R416-424
- [6] Mancini A, Corbo GM, Gaballo A, et al. Relationships between plasma CoQ10 levels and thyroid hormones in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Biofactors*, 2005, 25(1-4):201-204
- [7] Shanoudy H, Soliman A, Moe S, et al. Early manifestation of "sick euthyroid" syndrome in patients with compensated chronic heart failure [J]. *J Card Fail*, 2001, 7(2):146
- [8] Premachandra BN, Kabir MA, Willimes IK. Low T3 syndrome in psychiatric depression. [J] *Endocrinol Invest*, 2006, 29(6):568-572
- [9] Hennemann G, Krenning EP. The kinetics of thyroid hormone transporters and their role in non-thyroidal illness and starvation [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2007, 21(2):323-338
- [10] 邵琦, 任颖, 魏盟等. 合并低 T3 综合症对急性心肌梗死患者预后的影响 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2008, 128 (12) :1564-1567
SHAO Qi REN Ying, et al. Effect of low T3 syndrome on outcome of acute myocardial infarction [J]. *Journal Of Shanghai Jiaotong University (MEDICAL SCIENCE)*, 2008, 128 (12) :1564-67
- [11] 全军民, 任颖, 田恒力等. 创伤性脑外伤患者急性期垂体功能异常临床分析 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2009, 129 (3) :334-337
Quan junmin, Ren ying, Tian hengli, et al. Clinical analysis of pituitary dysfunction in acute phase of traumatic brain injury [J]. *Journal Of Shanghai Jiaotong University (MEDICAL SCIENCE)*, 2009, 129 (3) :334-337
- [12] Katharina Plikat, Julia L, Roland B, et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit [J]. *Metabolism*, 2007, (56):239-244
- [13] Tognini S, Marchini F, Dardano A, et al. Non-thyroidal illness syndrome and short-term survival in a hospitalised older population [J]. *Age Ageing*, 2010, 39(1):46-50
- [14] Chinga-Alayo E, Villena J, Evans AT. Thyroid hormone levels improve the prediction of mortality among patients admitted to the intensive care unit [J]. *Int Care Med*, 2005, 31: 1356-1361
- [15] Huang SA, Bianco AC. Reawakened interest in type III iodothyronine deiodinase in critical illness and injury [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4 (3) : 148 - 155
- [16] Hamdy A Abo-Zenah, Sabry A Shoeb 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 Endocrine Disorders*, 2008, 22(8):1
- [17] Adler SM, Wartofsky L. The Nonthyroidal Illness Syndrome [J]. *J Endocrinol Metab Clin North AM*, 2007, 36(3):657-672
- [18] Gangemi EN, Garino F, Berchialla P, et al. Low triiodothyronine serum levels as a predictor of poor prognosis in burn patients [J]. *Burns*, 2008, 34(6):817-824
- [19] Scoscia E, Baglioni S, Eslami A. Low triiodothyronine (T3) state: a predictor of outcome in respiratory failure? Results of a clinical pilot study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 151(5):557-560
- [20] Forestier E, Vinzio S, Sapin R, et al. Increased reverse triiodothyronine is associated with shorter survival in independently-living elderly: the Alsanut study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(2):207-214
- [21] L. Mebis, G. van den Berghe. The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. [J] *The Netherlands Journal of Medicine*, 2009, 67 (10):332-340

(上接第 2268 页)

- [10] Yasuoka H, Kodama R, Irokawa M, et al. CXCR4 expression in papillary thyroid carcinoma: induction by nitric oxide and correlation with lymph node metastasis [J]. *BMC Cancer*, 2008, 8: 274
- [11] Zagzag D, Lukyanov Y, Lan L, et al. Hypoxia-inducible factor 1 and VEGF upregulate CXCR4 in glioblastoma: implications for angiogenesis and glioma cell invasion [J]. *Lab Invest*, 2006, 86(12): 1221-1232
- [12] Kenig S, Alonso MB, Mueller MM, et al. Glioblastoma and endothelial cells cross-talk, mediated by SDF-1, enhances tumour invasion and endothelial proliferation by increasing expression of cathepsins B, S, and MMP-9 [J]. *Cancer Lett*, 2009, 289(1): 53-61
- [13] Singh S, Srivastava SK, Bhardwaj A, et al. CXCL12-CXCR4 signalling axis confers gemcitabine resistance to pancreatic cancer cells: a novel target for therapy [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103 (11): 1671-1679
- [14] Azab AK, Runnel JM, Pitsillides C, et al. CXCR4 inhibitor AMD3100 disrupts the interaction of multiple myeloma cells with the bone marrow microenvironment and enhances their sensitivity to therapy [J]. *Blood*, 2009, 113(18):4341-4351
- [15] Datta SR, Dudek H, Tao X, et al. Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery [J]. *Cell*, 1997, 91(2):231-241
- [16] Sheridan C, Brumatti G, Martin SJ. Oncogenic B-RafV600E inhibits apoptosis and promotes ERK-dependent inactivation of Bad and Bim [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(32):22128-22135
- [17] Uzgar AR, Kaplan PJ, Greenberg NM. Differential expression and/or activation of P38MAPK, erk1/2, and jnk during the initiation and progression of prostate cancer [J]. *Prostate*, 2003, 55(2): 128-139
- [18] Schmitz KJ, Wohlschlaeger J, Alakus H, et al. Activation of extracellular regulated kinases (ERK1/2) but not AKT predicts poor prognosis in colorectal carcinoma and is associated with k-ras mutations [J]. *Virchows Arch*, 2007, 450(2): 151-159
- [19] Meier F, Busch S, Lasithiotakis K, et al. Combined targeting of MAPK and AKT signaling pathways is a promising strategy for melanoma treatment [J]. *Br J Dermatol*, 2007, 156(6): 1204-1213