

缺血性卒中静脉溶栓后高水平的血甲状腺激素水平与良好预后相关*

刘威鹏¹ 郭欣² 汤璐佳¹ 高成金¹ 卫雪敏¹ 陈璘² 张璇² 潘曙明^{1*}

¹上海交通大学医学院附属新华医院急诊科,上海 200092

²上海杉达学院信息科学与技术学院,上海 201209

摘要 目的:探讨接受静脉内重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)治疗的急性缺血性卒中(AIS)患者溶栓后血甲状腺激素水平与6个月后预后的关系。方法:收集2010年1月-2019年12月在上海交通大学医学院附属新华医院卒中中心接受静脉rt-PA溶栓治疗的AIS中患者397例的人口统计学特征、既往病史、临床特征及入院时血清甲状腺激素水平等数据。随访6个月采用改良Rankin量表(mRS)评估预后,若出现死亡或残疾,改良mRS评分 ≥ 2 则定义为预后不良,采用Logistic逐步回归模型对可能影响患者预后的因素进行分析。结果:预后良好的患者(mRS评分为0~1分)血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)水平高于预后不良的患者(mRS评分为2~6分),Logistic逐步回归模型分析显示血清 FT_3 水平是影响患者短期预后的独立保护因素。ROC曲线提示,血清 FT_3 水平用来预测患者预后的准确性并不高,曲线下面积仅为(0.684 \pm 0.031)。Pearson相关性分析发现,血清 FT_3 水平和缺血性卒中患者病情的严重程度呈负相关($r = -0.149, P = -0.003$),与预后良好呈正相关($r = 0.183, P = 0.000$)。结论:血清 FT_3 水平可能是影响接受rt-PA静脉溶栓治疗的缺血性卒中患者预后的独立保护因素,良好的预后与高水平的血清 FT_3 相关,但相关性不强。

关键词 急性缺血性卒中; 甲状腺激素; 静脉溶栓; 神经保护; 缺血再灌注损伤

中图分类号 R742 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20210606

High serum thyroid hormone levels after intravenous thrombolysis in ischemic stroke are associated with excellent outcome LIU Wei-peng¹, GUO Xin², TANG Lu-jia¹, GAO Cheng-jin¹, WEI Xue-min¹, CHEN Ying², ZHANG Xuan², PAN Shu-ming^{1*}.

¹Emergency Department, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092; ²Sanda University College of Information Sciences and Technology, Shanghai 201209, China

Corresponding author: PAN Shu-ming, E-mail: panshuming@xinhumed.com.cn

Abstract Objective: To evaluate the relationship between serum thyroid hormone level and 6-month clinical outcome in patients who received intravenous re-combinant human tissue plasminogen activator (rt-PA) for the treatment of acute ischemic stroke (AIS). Methods: Data on demographic characteristics, past medical history, clinical features, and serum thyroid hormone level at admission were collected from 397 patients who received intravenous rt-PA thrombolytic therapy in The Stroke Center of Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2010 to December 2019. After 6 months of follow-up, the modified Rankin scale (mRS) was used to evaluate the outcome. Adverse clinical outcome was defined as death or dependence (mRS ≥ 2). Stepwise Logistic regression models were used to analyze potential factors affecting the outcome. Results: Serum FT_3 level was higher in the patients with excellent outcome (mRS 0 to 1) than in patients with poor outcome (mRS 2 to 6). Forward stepwise multivariate Logistic regression analysis revealed that serum FT_3 levels were independently associated with the outcome of patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis demonstrated serum FT_3 level had a low power for predicting outcome as suggested by the area under ROC curve (AUC) of 0.684 \pm 0.031. Pearson correlation analysis found that serum FT_3 level was negatively correlated with the severity of stroke ($r = -0.149, P = -0.003$) and positively correlated with excellent prognosis ($r = 0.183, P = 0.000$). Conclusion: Serum FT_3 level may be an independent protective factor affecting the prognosis of ischemic stroke patients receiving rt-PA intravenous thrombolytic therapy. Excellent outcome is associated with high serum FT_3 level, but the correlation is not strong.

Key words Acute ischemic stroke; Thyroid hormone; Intravenous thrombolysis; Neuroprotection; Ischemia-reperfusion injury

* 基金项目:上海市卫生系统优秀学科带头人计划(No:2018BR13)

* 通信作者:潘曙明, E-mail: panshuming@xinhumed.com.cn, 上海市控江路1665号

根据世界卫生组织报告,卒中位列全球10大死因第2位^[1],而卒中又是我国10大死因之首,我国每年有150~200万新发卒中的病例,其中约70%为急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)^[2,3]。在症状发作4.5h内给予重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant human tissue plasminogen activator for injection, rt-PA)静脉注射是AIS的有效疗法^[4]。研究发现三碘甲状腺原氨酸(T_3)和其他下丘脑-垂体-甲状腺(hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT)轴激素对AIS患者具有神经保护作用^[5]。本文旨在研究接受静脉内rt-PA溶栓治疗的AIS患者甲状腺激素水平与疾病预后的关系,探讨甲状腺激素对接受rt-PA静脉溶栓治疗的AIS患者的作用。

资料与方法

一般资料 本研究纳入了2010年1月-2019年12月在上海交通大学医学院附属新华医院卒中中心接受静脉rt-PA溶栓治疗的AIS患者397例。纳入标准:①诊断符合2018年中国急性缺血性脑卒中诊治指南^[6]。②符合溶栓适应证;③患者既往无甲状腺功能异常病史。排除标准:①合并溶栓禁忌证;②存在严重的心脏病、肝病、肾脏疾病或肿瘤等;③服用影响甲状腺相关激素分泌的药物。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属知情并签署同意书。

所有入选患者在入院后接受静脉溶栓前均接受了病史记录、神经系统检查包括美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分及改良的Rankin量表(mRS评分)、头颅CT及血生化等检查,溶栓治疗后24h复查头颅CT,并在静脉溶栓治疗第2天清晨收集空腹静脉血进行血清甲状腺相关激素水平检测:游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺原氨酸(FT_4)、促甲状腺激素(TSH)、血清总甲状腺素(TT_4)、血清总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)。

本研究中AIS患者在院期间的神经系统损伤程度通过NIHSS评分进行评估(分别在静脉溶栓前、结束后1h、24h进行),发病后6个月通过电话随访,使用改良mRS评分对患者的恢复情况进行评估。本研究收集了以下数据:性别、年龄;既往病史(高血压、糖尿病、房颤、卒中)、个人史,吸烟状况;临床特征(基线NIHSS评分,改良mRS评分,静脉溶栓治疗后1h、24h NIHSS评分);实验室检查(FT_3 、 FT_4 、TSH、 TT_4 、 TT_3);发病后6个月时的预后(mRS 0~1分为预后良好,mRS ≥ 2 分定义为预后不良)。

统计学分析 采用SPSS 23.0统计学软件,符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,2组比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的数据采用中位数(四分位间距)表示,2组比较采用独立样本非参数检验;计数资料用百分数(%)表示,2组比较采用独立样本非参数检验。对可能影响预后的因素进行Logistic逐步回归分析,监测指标对患者早期预后的判别度用ROC曲线下面积衡量,相关性分析用Pearson线性相关检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一般资料 397例入选患者中预后良好者(mRS评分为0~1)共有291例(73.3%),预后不良者(mRS评分为2~6)共106例(26.7%)。不同预后的2组患者吸烟史、高血压病史、冠心病史、脑梗个人史、 FT_4 、 TT_4 等指标比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。预后不良组患者溶栓前NIHSS评分、溶栓后1h、24h、(7+2)d NIHSS评分、年龄、mRS评分、糖尿病个人史、房颤个人史、血清 FT_3 、TSH、 TT_3 与预后良好组比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05 或 $P < 0.01$),见表1。

Logistic逐步回归分析 采用逐步向前法对以上各项临床指标进行Logistic回归分析,按照患者获得良好预后的概率来拟合回归模型,探讨影响缺血性卒中预后的独立因素。最终进入回归模型的指标有血清 FT_3 水平、静脉溶栓治疗后24h NIHSS评分及mRS评分。 FT_3 的OR值为2.32,表明血清 FT_3 每提高1mmol/L,AIS患者预后良好的几率是原来的2.32倍;而溶栓24h后NIHSS评分的OR值为0.841,表明NIHSS评分每增加一个等级,患者预后良好的几率就减小为原来的84.1%。改良mRS的OR值为0.387,表明改良mRS评分每增加一个等级,患者预后良好的几率就减小为原来的38.7%。由此表明,血清 FT_3 水平是影响缺血性卒中静脉溶栓后患者预后的独立保护因素,而溶栓后24h NIHSS评分和mRS评分是独立危险因素,预测模型准确率为81.1%,见表2。

血清 FT_3 水平对良好预后判别能力的分析 建立ROC曲线,曲线下面积为(0.684 \pm 0.031, $P = 0.00$),提示血清 FT_3 水平可用来预测缺血性卒中预后,但准确性欠佳。进一步寻找最佳分界点来评价其预测预后的价值,当血清 FT_3 水平为3.52 $\mu\text{mol/L}$,约登指数最大,灵敏度为86.6%,特异度为42.5%,见图1。

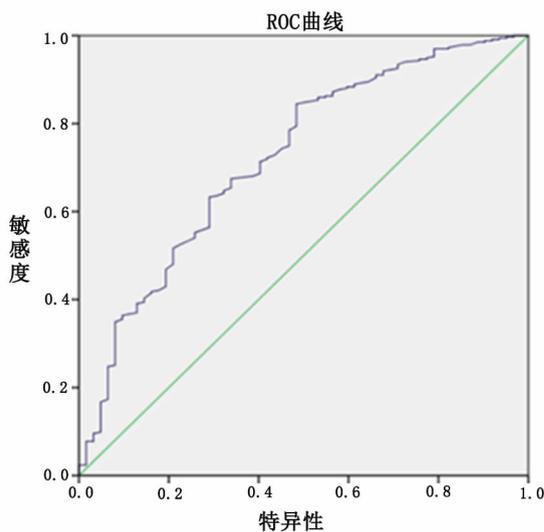
表1 不同预后的 AIS 患者的基线资料的比较

临床指标	全部患者($n=397$)	预后良好($n=291$)	预后不良($n=106$)	P 值
年龄[岁, $N(IQR)$]	66(16)	64(15)	69.55(14) [#]	0.000
吸烟史[例(%)]	131(33.00)	100(34.36)	31(29.25)	0.338
高血压病个人史[例(%)]	263(66.20)	188(64.60)	75(70.75)	0.252
心房颤动个人史[例(%)]	93(23.40)	56(19.24)	37(34.91) [#]	0.001
糖尿病个人史[例(%)]	94(23.70)	60(20.62)	34(32.08) [*]	0.018
冠心病个人史[例(%)]	59(14.90)	45(15.46)	14(13.21)	0.577
脑梗死个人史[例(%)]	35(8.80)	22(7.56)	13(12.26)	0.144
FT ₃ (nmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.95 \pm 0.59	4.06 \pm 0.54	3.65 \pm 0.61 [#]	0.000
FT ₄ [nmol/L, $N(IQR)$]	15.61(2.94)	15.51(2.80)	16.1(3.62)	0.161
TSH[uIU/mL, $N(IQR)$]	1.22(1.28)	1.31(1.29)	0.96(1.2) [*]	0.013
TT ₄ (pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	100.86 \pm 24.14	101.87 \pm 23.76	98.08 \pm 25.05	0.167
TT ₃ (pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.26 \pm 0.34	1.30 \pm 0.33	1.16 \pm 0.34 [#]	0.000
入院NIHSS[分, $N(IQR)$]	6(5)	6(3)	10(9) [#]	0.000
溶栓后1h NIHSS评分[分, $N(IQR)$]	3(4)	2(3)	6(9) [#]	0.000
溶栓后24h NIHSS评分[分, $N(IQR)$]	2(4)	2(3)	6(10) [#]	0.000
溶栓后(7 \pm 2)d NIHSS评分[分, $N(IQR)$]	2(4)	2(3)	4(9) [#]	0.000
入院mRS[分, $N(IQR)$]	2(1)	1(1)	2(0) [#]	0.000

注:与预后良好组比较, * $P < 0.05$, # $P < 0.01$; $N(IQR)$:中位数(四分位间距)

表2 多元 Logistic 逐步回归分析

模型中的指标	Wald 卡方值	P 值	标准偏回归系数 β	OR 值	OR 的 95% 可信区间
FT ₃	10.135	0.001	0.842	2.32	(1.382 ~ 3.895)
溶栓后 24h NIHSS 评分	20.015	0.000	-0.173	0.841	(0.78 ~ 0.908)
mRS	11.714	0.001	-0.949	0.387	(0.225 ~ 0.667)

图1 血清 FT₃ 水平与静脉溶栓预后 ROC 曲线

血清 FT₃ 水平与其他指标及预后的相关性分析

Pearson 线性相关性检验,患者入院时血清 FT₃ 水平与溶栓前 NIHSS 评分及预后良好相关。其中血清 FT₃ 水平和缺血性卒中患者病情的严重程度呈负相关($r = -0.149, P = -0.003$,与预后良好呈正相关($P = 0.000, r = 0.183$),但相关性均不强。

讨论

人体内甲状腺激素水平的预测价值已体现在心脑血管性、创伤性、感染性等各类疾病中^[7]。在此类疾病发病初期血清 FT₃ 水平下降,反三碘甲状腺原氨酸(rT3)相应增加,最终 T₄ 水平会下降,尽管 T₃ 和 T₄ 的循环水平较低,但是促甲状腺激素通常仍保持在正常范围内,因此对甲状腺功能的整体影响不大,临床上称为低 T₃ 综合征。有研究者认为, T₃ 的下降是一种机体内适应性的变化,其可限制疾病期间的代谢需求^[8]。相反,也有学者认为体内甲状腺激素水平变化并未延缓或减轻非甲状腺性疾病的进展^[9]。

AIS 患者早期的甲状腺激素水平也会发生变化^[10],在发病后的几个小时中,体内 T₃ 的水平就会减低,而其减低的幅度与卒中的预后相关^[11, 12]。有动物实验表明, T₃ 在减少梗死体积和缓解脑水肿中起着作用^[13]。脑损伤与脑水肿、线粒体介导的细胞凋亡以及局部缺氧相关,甲状腺激素(TH)对这些通路有潜在的作用机制,并促进细胞存活和神经原的形成,从而促进神经功能恢复^[14]。因此,有学者认

为高水平的 T_3 可以减少脑梗死面积、减轻脑水肿,从而改善预后^[14]。rt-PA 静脉溶栓是 AIS 患者脑血管再灌注的重要方法之一,早期的静脉溶栓治疗被认为是改善 AIS 预后最有效的药物治疗手段,但由此引起的脑缺血再灌注损伤仍值得重视。本研究提示静脉溶栓后的 24h NIHSS 评分成为影响缺血性卒中静脉溶栓后的独立危险因素,也表明溶栓后的再灌注损伤对于其预后的重要影响。甲状腺激素与人体缺血再灌注 (IR) 损伤的恢复相关,高水平的 T_3 可改善心脏、肝脏及肾脏等脏器的缺血再灌注损伤^[15~17]。大脑的缺血再灌注损伤主要的病理生理学包括神经元和神经胶质细胞能量不足,细胞内酸中毒,钙中毒,细胞外兴奋性谷氨酸积累,细胞骨架和内质网功能障碍等。 T_3 显著增加星形胶质细胞对谷氨酸的摄取,从而保护神经系统免受谷氨酸的神经毒性,还可以通过刺激 Na^+/H^+ 交换降低细胞内 H^+ 积累,并且可以通过激活质膜 Ca^{2+} -ATPase 维持所需的低 Ca^{2+} 水平^[18]。诸多的研究及机制也进一步促进治疗性甲状腺激素给药改善 AIS 预后的研究。

Rami 等^[19] 在 20 年前研究重复予以大鼠甲状腺激素可以改善局部缺血引起的海马神经元的损害,并且提出局灶性缺血之前建立的实验性甲状腺功能亢进症可能会增加大鼠的神经元损伤。Mokhtari 等^[20] 实验表明,脑室内注射 T_3 对缺血性脑卒中大鼠的记忆和学习有重要影响, T_3 通过增加海马 CA1 区的神经营养因子 (BDNF、GDNF) 从而对脑缺血性具有治疗作用。Mdzinarishvili 等^[21] 提出工程化 T_3 纳米颗粒用于治疗缺血性卒中,大大增加了甲状腺激素的神经保护功效。Genovese 等^[22] 认为甲状腺激素对大脑再灌注所致损伤的保护作用可能与上调 p-P38 和 PKC δ 的抑制作用有关。Skvortsova 等^[23] 在对 46 例 AIS 患者研究表明,急性期使用甲状腺激素可预防“低 T_3 综合征”,并促进神经功能恢复。

本研究中患者入院后未动态观察患者随着治疗进展甲状腺功能水平的变化;未获得甲状腺抗体的数据。据相关报道,AIS 患者甲状腺自身抗体升高与不良预后独立相关,其可能与免疫介导的血管损伤从而减少向缺血区域血供减少有关^[24]。

参考文献

- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global regional and national incidence prevalence and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1789-1858.
- Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality morbidity and risk factors in

- China and its provinces 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence incidence and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480? 687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- 彭斌. 急性缺血性脑卒中溶栓治疗进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2013, 19(2): 73-75.
- 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.
- 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 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- Maiden MJ, Torpy DJ. Thyroid Hormones in Critical Illness [J]. *Crit Care Clin*, 2019, 35(2): 375-388.
- Utiger RD. Decreased extrathyroidal triiodothyronine production in nonthyroidal illness: benefit or harm? [J]. *Am J Med*, 1980, 69(6): 807-810.
- Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in critical illness [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2001, 15(4): 453-464.
- Zhang Y, Meyer MA. Clinical analysis on alteration of thyroid hormones in the serum of patients with acute ischemic stroke [J]. *Stroke Res Treat*, 2010, 2010: 290678.
- 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.
- Xu XY, Li WY, Hu XY. 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.
- Sadana P, Coughlin L, Burke J, et al. Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke: possible association with AQP4 modulation [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 354(1-2): 37-45.
- Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone and the brain: mechanisms of action in development and role in protection and promotion of recovery after brain injury [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186: 176-185.
- Bi W, Jia J, Pang R, et al. Thyroid hormone postconditioning protects hearts from ischemia/reperfusion through reinforcing mitophagy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109220.
- Kim SM, Kim SW, Jung YJ, et al. Preconditioning with thyroid hormone (3, 5, 3-triiodothyronine) prevents renal ischemia-reperfusion injury in mice [J]. *Surgery*, 2014, 155(3): 554-561.
- Videla LA, Fernández V, Vargas R, et al. Upregulation of rat liver PPAR α -FGF21 signaling by a docosahexaenoic acid and thyroid hormone combined protocol [J]. *BioFactors*, 2016, 42(6): 638-646.
- Lin HY, Davis FB, Luidens MK, et al. Molecular basis for certain neuroprotective effects of thyroid hormone [J]. *Front Mol Neurosci*, 2011, 4: 29.
- Rami A, Krieglstein J. Thyroxine attenuates hippocampal neuronal damage caused by ischemia in the rat [J]. *Life Sci*, 1992, 50(9): 645-650.
- Mokhtari T, Akbari M, Malek F, et al. Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T_3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region [J]. *Daru*, 2017, 25(1): 4.
- Mdzinarishvili A, Sutariya V, Talasila PK, et al. Engineering triiodothyronine (T_3) nanoparticle for use in ischemic brain stroke [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2013, 3(4): 309-317.
- 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: 92-102.
- Skvortsova VI, Platonova IA, Shamalov NA, et al. Clinical and immunobiochemical study of efficacy and stress-protective properties of thyroliberin at the acute stage of carotid ischemic stroke [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2006, Suppl 16: 51-59.
- Cho HJ, Kim SS, Sung SM, et al. Impact of thyroid autoantibodies on functional outcome in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(7): 1915-1920.