

综 述

糖尿病酮症酸中毒合并正常甲状腺功能性病态综合征研究进展*

刘晶 冉颖卓*

南京中医药大学附属南京中医院内分泌科, 江苏南京 210022

关键词 糖尿病酮症酸中毒; 正常甲状腺功能性病态综合征; 发病率; 机制; 治疗

中图分类号 R587 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220317

糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)是由于胰岛素缺乏和升糖激素不适当增多,引起严重高血糖、脂肪过度分解和脂肪酸氧化产生酮体过多而导致代谢性酸中毒、脱水和电解质失衡的内分泌代谢急症。

正常甲状腺功能性病态综合征(euthyroid sick syndrome, ESS), 又称非甲状腺病态综合征(nonthyroidal illness syndrome, NTIS), 是由多种严重危及生命的非甲状腺疾病如严重饥饿、创伤、脓毒症、大手术、慢性肾衰竭、急性心肌梗死等引起的甲状腺功能异常^[1]。本病可分为以下几种情况: 低三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)综合征; 低三碘甲状腺原氨酸/甲状腺素(triiodothyronine/thyroxine, T3/T4)综合征; 高 T4 综合征; 低促甲状腺素/三碘甲状腺原氨酸/甲状腺素(thyrotropin/triiodothyronine/thyroxine, TSH/T3/T4)综合征; 甲状腺激素(thyroid hormones, TH)分泌和合成的其他异常^[2]。ESS 是神经内分泌系统对疾病适应反应的部分表现或严重疾病的结果, 多伴随机体的严重应激、重症感染、严重创伤等情况出现^[3]。DKA 中 ESS 的存在是糖尿病控制不佳的预兆^[4]。

流行病学现状

糖尿病人群甲状腺功能异常的发病率远高于普通人群, 糖尿病合并甲状腺功能异常者中, 约 13.8% 表现为亚临床甲状腺功能减退症, 3.4% 为临床甲状腺功能减退症, 2.9% 为甲状腺功能亢进症^[5]。新诊断酮症倾向糖尿病患者中甲状腺功能异常主要以低 T3 综合征为主, 其次为甲减^[6]。危重症患者容易出现 ESS, 其中 T3 水平对危重症患者的预后可能

具有一定预测作用^[7]。邱俊霖^[8]报告 DKA 患者的甲状腺功能异常发生率较高, 其中 ESS 最常见, 发病率约占 79.6% (74/93), 且随着酸中毒加重, ESS 中低 T3/T4 综合征比例增高, 提示低 T3/T4 综合征可能是严重酸中毒的标志。游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3) 和游离甲状腺素(free thyroxine, FT4) 水平越低, 病情越重^[9]。

影响发病因素及可能机制

当前在 ESS 中发现的 TH 水平变化被认为是通过多种不同途径对全身疾病的反应, 通常是下丘脑-垂体-甲状腺(hypothalamus-pituitary-thyroid, HPT)轴、TH 结合血浆蛋白、组织对 TH 的摄取和/或代谢异常所致^[10]。已发现多种机制可导致正常甲状腺疾病综合征的发展, 包括碘甲状腺素脱碘酶的改变, 促进 TH 分泌, TH 与血浆蛋白的结合, TH 在周围组织中的转运及 TH 受体活性的改变^[11,12]。

目前 DKA 合并 ESS 的机制尚不明确, 现对其可能的影响发病因素及机制进行阐述。

1. 应激状态

严重疾病会导致 TH 发生重大变化, 导致下丘脑和垂体水平的 HPT 轴均下调, 同时循环 TH 浓度也随之下降。此外, TH 在肝脏代谢的变化情况, 使得 TH 血浆浓度发生特征性变化: 严重疾病期间 T3 降低和反 T3(reverse T3, rT3) 升高, TSH 正常或低于正常及 T4 降低。包括抑制下丘脑促 TH 释放激素, 尽管血浆 TH 水平低, 但仍能持续减少促 TH 的分泌^[13]。

DKA 是糖尿病常见的并发症且较为严重, 严重缺氧、感染、水电解质酸碱失衡等构成一种强应激

* 基金项目: 冉颖卓南京市名中医工作室(No: RYZ-2019-NJ)

* 通信作者: 冉颖卓, E-mail: 18951755369@163.com, 江苏省南京市秦淮区大明路 157 号

原,使机体处于严重应激状态。ESS 的特征之一是对低 T4 和 T3 浓度缺乏适当的 TSH 反应。低 TH 和不适当的低 TSH 反应的结合提示 HPT 轴的中央下调^[14]。应激状态下可直接抑制 HPT 功能,使 TH 生成减少;垂体-皮质轴功能亢进,血皮质醇增高,抑制促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)的分泌,同时抑制 TSH 对 TRH 刺激的反应性,导致 TSH 水平低下、FT3 降低^[15];儿茶酚胺、糖皮质激素增加,使机体功能降低, TSH 水平下降、FT3 降低、抑制 T4 向 T3 转化,转向无活性的 rT3 生成增多;严重缺氧和过分限制饮食,使周围组织 5'-脱碘酶生物活性下降,使 T4 经外环脱碘产生 T3 减少,而内环脱碘促使 T4 向 rT3 转化,使 rT3 增高、FT4 降低。ESS 是机体对疾病过程或应激状态的一种急性、保护性适应反应^[16]。

2. 高血糖和酸中毒

酮症倾向糖尿病发生高血糖时,其甲状腺功能异常的形式最常表现为 ESS 中的低 T3 综合征。TH 的合成需要三磷酸腺苷供能,糖尿病的患病基础为胰岛素分泌绝对或相对不足,而未经控制的高血糖,可以加重这一过程,导致能量供给障碍,影响 TH 的合成,导致低 T4;外周组织 5'-脱碘酶活性下降, T4 向 T3 转化下降,导致低 T3^[13]。在 DKA 中, TH 水平受到如碳酸氢盐、乳酸、缺氧和蛋白质分解代谢等多重因素代谢变化的影响,而酸中毒状态本身影响 TH 的代谢^[17]。

文献报告,DKA 可导致 ESS,严重的酸中毒(较低的 pH)和较高的糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)会导致 FT3 和 T3 的水平降低,较低的血液碳酸氢盐水平会导致较低的 FT3 水平^[18]。FT3 和 FT4 水平与碳酸氢盐水平呈正相关,与 HbA1c 和阴离子间隙水平呈负相关^[6]。但亦有研究认为, T3、T4、FT4 等水平与血浆 pH 水平呈正相关,而与葡萄糖和 HbA1c 浓度无关^[19]。

酮体包括乙酰乙酸、 β -羟丁酸和丙酮,糖尿病患者血液中酸性代谢产物如丙酮酸等增加,而丙酮酸等代谢产物可对甲状腺结合球蛋白的合成, T4 (FT4)向 T3 (FT3)的转化产生抑制作用。邱俊霖等^[15]发现 DKA 患者的甲状腺功能多表现为 FT3、总三碘甲状腺原氨酸(total triiodothyronine, TT3)、FT4、总甲状腺素(total thyroxine, TT4)的降低,对 TSH 影响不明显,但未发现 FT3、FT4 与血 pH 有相关性,认为 FT4 与碳酸氢根离子(HCO_3^-)、碱剩余(BE)、二氧化碳分压(PCO_2)呈正相关,与钠离子、

氯离子呈负相关^[19]。

3. 炎症细胞因子

以 DKA 或自发性酮症起病的酮症倾向糖尿病患者,体内炎症细胞因子的水平高于无酮症 2 型糖尿病患者^[20]。研究发现高血糖可诱导 T 细胞中促炎细胞因子和急性期反应物 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素 6(interleukin-6, IL-6)的表达。DKA 患者急性高血糖可显著增加外周循环中的炎症细胞因子,从而加速炎症免疫反应^[21]。

DKA 处于代谢紊乱、酸碱平衡失调、感染、组织缺氧等多重因素作用之中,该状态下的炎症细胞因子如 IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、CRP 的水平明显升高^[22]。TH 代谢异常与炎性活动增加相关^[23],炎症细胞因子的存在对低 T3 综合征的形成机制产生作用。研究表明,IL-6 水平与 T3 和 T4 水平呈负相关。T4 到 T3 的转化主要由 1 型、2 型脱碘酶控制,而 FT3 水平降低与炎症标志物水平升高和血糖控制不良有关。高血糖诱导的氧化应激先激活核转录因子- κB (NF- κB),继而其激活炎性细胞因子 TNF- α 和 IL-6,并使 1 型脱碘酶失活,从而导致从 T4 产生活性 T3 的减少^[24]。

4. 其他合并因素

脱水与急性肾损伤 DKA 时患者体内大量失水,水液严重丢失可使得肾脏血容量减少,引发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。AKI 时肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)快速下降, GFR 降低可造成机体内碘清除率下降,甲状腺摄碘量增加,超过一定浓度时,则产生碘阻滞效应,抑制 TH 合成而引起甲减^[25]。

胱抑素 C(cystatin C, Cys C)是较为理想的肾小球滤过率标志物,有效性更体现在重症患者当中^[26,27]。Cys C 不受年龄、性别、种族或肌肉质量的影响,在诊断 AKI 方面具有较高的灵敏度和特异性。研究发现,血清 Cys C 与 FT3 水平呈负相关^[28];甲状腺功能异常与 2 型糖尿病肾损伤发生具有一定关联,低 T3 状态对肾功能损伤较为明显^[25]。

营养不良 大部分 TH 与血浆中的各种结合蛋白结合,主要是甲状腺素结合球蛋白(thyroid binding globulin, TBG)以及甲状腺素运载蛋白和白蛋白。由于急性和长期疾病通常都伴随着营养不良和高分解代谢状态,结合蛋白的血清水平经常降低^[16]。

代谢性酸中毒可减少白蛋白合成,导致低蛋白血症,而低蛋白血症使得 TH 和蛋白结合率下降,降

低体内 T3 水平,进一步导致低 T3 综合征^[29]。研究显示,低蛋白血症为低 T3 综合征的独立预测因子,并与低 T3 综合征的严重程度呈正相关^[30]。DKA 患者存在不同程度的消化道症状,此时会因食物能量摄入不足,而伴随出现营养物质缺乏,各种蛋白质合成减少,影响 TH 合成。

治疗方面 ESS 的治疗仍是待探讨研究的课题。高血糖的危重患者 FT3、FT4 下降与病情严重程度相趋同,但 TSH 未见明显改变,出现这种 HPT 轴功能失衡状态,需考虑是机体对危重应激的一种防御功能,从而一定程度上降低机体耗氧量,减慢分解代谢,减少危重症的额外能量消耗。在 DKA 患者合并 ESS 时,补充 TH 需谨慎,以免加重病情或导致其他不良并发症的发生,多以治疗原发病为主,随着原发病的好转,TH 水平一般可恢复正常^[31]。

文献报告合并 ESS 的 AKI 患者经静脉使用 150 mg 甲状腺素治疗后死亡率增加^[32]。对于 ESS 患者使用 TH 替代疗法尚存在争议,目前尚不适用于大多数患者,在小部分 ESS 患者中,甲状腺素替代的益处可能有限^[15]。目前没有基于证据的共识或指南主张对重症患者使用 TH 治疗 ESS^[17]。

总 结

DKA 发病时常合并甲状腺功能异常,可表现为甲亢、甲状腺毒症、甲减等,但症状不典型。对于 ESS 的诊断,临床医生需认真做好鉴别分析,在治疗病程中,根据恢复情况,定期复查甲状腺功能,必要时对垂体功能进行评估,仔细排查原发或继发的甲状腺疾病,以早期诊治。ESS 对 DKA 的预后有一定预测作用,发病后及早确诊并给予原发病治疗,对缓解病情和降低患者病死率,具有意义。因此对 DKA 合并 ESS 者进行及时评估,一方面减少疾病的误诊、误治,另一方面对判断疾病严重程度及预后有一定助益。

参 考 文 献

- 1 沈艳,姜岱山,王霆,等.非甲状腺腺病综合征与脓毒症严重程度及临床预后的关系[J].中国急救医学,2019,39(4):347-350.
- 2 廖二元.内分泌代谢病学[M].北京:人民卫生出版社,2012:1332.
- 3 刘彦,刘超.病态甲状腺综合征的分子发病机制研究进展[J].医学综述,2017,23(9):1707-1711.
- 4 Hu YY, Li GM, Wang W. Euthyroid sick syndrome in children with diabetic ketoacidosis[J]. Saudi Med J, 2015, 36(2): 243-247.
- 5 Yadav A, Yadav GAM, Narsingrao KK, et al. Prevalence of thyroid disorders among patients with diabetes in rural South India[J]. Diabetes Metab Syndr, 2021, 15(3): 885-889.
- 6 刘妮娜,杜益君,钟兴,等.新诊断酮症倾向糖尿病患者临床特点及甲状腺功能的分析[J].中国糖尿病杂志,2014,22(6):500-502.

- 7 张海燕,董磊,吴彩军,等.低 T3 综合征在急诊重症患者发病率及 T3 对预后的评估[J].中华急诊医学杂志,2013,22(10):1132-1135.
- 8 邱俊霖.糖尿病酮症酸中毒患者甲状腺功能状态分析[J].国际内分泌代谢杂志,2017,37(6):376-380.
- 9 金红梅.糖尿病酮症酸中毒时甲状腺激素水平变化分析[J].中国实用医药,2020,15(30):45-47.
- 10 赵昕,蓝海涛,王颖辉,等.正常甲状腺功能病态综合征中医证素分析与预后研究[J].中国中医急症,2019,28(4):690-692.
- 11 Farwell AP. Nonthyroidal illness syndrome[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2013, 20(5): 478-484.
- 12 Lee S, Farwell AP. Euthyroid Sick Syndrome[J]. Compr Physiol, 2016, 6(2): 1071-1080.
- 13 Fliers E, Bianco AC, Langouche L, et al. Thyroid function in critically ill patients[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(10): 816-825.
- 14 de Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome[J]. J Endocrinol, 2015, 225(3): R67-R81.
- 15 邱俊霖,苏会璇,王寒啸,等.糖尿病酮症酸中毒对甲状腺功能的影响研究[J].中国糖尿病杂志,2018,26(9):756-759.
- 16 Sindoni A, Rodolico C, Pappalardo MA, et al. Hypothyroid myopathy: A peculiar clinical presentation of thyroid failure. Review of the literature[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2016: 1-21.
- 17 Shao P, Guo S, Li G, et al. Determinants of deranged thyroid function parameters in children admitted for management of diabetic ketoacidosis/diabetic ketosis[J]. BMC Endocr Disord, 2020, 20(1): 135.
- 18 Rashidi H, Ghaderian SB, Latifi SM, et al. Impact of diabetic ketoacidosis on thyroid function tests in type 1 diabetes mellitus patients[J]. Diabetes Metab Syndr, 2017, 11(Suppl 1): S57-S59.
- 19 Lin CH, Lee YJ, Huang CY, et al. Thyroid function in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus[J]. Acta Paediatr Taiwan, 2003, 44(3): 145-149.
- 20 陈慰,李倩.酮症倾向糖尿病临床特征的荟萃分析[J].内科急危重症杂志,2021,27(1):40-46.
- 21 严开斌,石巍.肥胖糖尿病酮症酸中毒患者血清 IL-6、CRP 和 Hcy 变化及意义[J].中国临床研究,2020,33(11):1533-1536.
- 22 陈卫香,郭莉婷,郑运江.糖尿病酮症酸中毒患者血清中炎症细胞因子水平增高的临床意义[J].中国医药指南,2014,(34):51-51,53.
- 23 Siddiqui K, George TP, Joy SS, et al. Variation in the Level of Thyroid Markers in Association with Inflammation in Patients with Type 2 Diabetes[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2020, 20(6): 924-929.
- 24 Siddiqui K, George TP, Joy SS, et al. Variation in the level of thyroid markers in association with inflammation in patients with type 2 diabetes[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2020, 20(6): 924-929.
- 25 沈艳,闫海洋,徐殿琴,等.2 型糖尿病患者发生肾功能异常与其甲状腺功能的关系研究[J].中国实用内科杂志,2018,38(7):644-648.
- 26 左蕾,孙虎,拜合提尼沙·吐尔地.肾皮质超声造影定量分析可预测脓毒症发生急性肾损伤的风险[J].内科急危重症杂志,2021,27(4):294-298.
- 27 Hendrickson CM, Kwong YD, Belzer AG, et al. Higher plasma cystatin C is associated with mortality after acute respiratory distress syndrome: findings from a Fluid and Catheter Treatment Trial (FACTT) substudy[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 416.
- 28 Qin Q, Yang M, Ke W, et al. Serum cystatin C is closely associated with euthyroid Hashimoto's thyroiditis in adult female Chinese patients[J]. J Int Med Res, 2020, 48(8): 300060520952973.
- 29 李晓帆,周晓霜,薄天慧,等.血液透析患者低三碘甲状腺原氨酸综合征与代谢性酸中毒的相关性研究[J].中国医药,2020,15(7):1049-1052.
- 30 董燕,王莉,赵成,等.老年患者低 T3 综合征的危险因素[J].中国老年学杂志,2020,40(22):4819-4822.
- 31 马昭杰,王妙云.糖尿病酮症酸中毒患者甲状腺激素水平的表达及其临床意义[J].临床医学工程,2019,26(12):1695-1696.
- 32 Acker CG, Singh AR, Flick RP, et al. A trial of thyroxine in acute renal failure[J]. Kidney Int, 2000, 57(1): 293-298.

(2020-08-05 收稿 2022-02-17 修回)