

显,这为临床在 MPP 尤其是 RMPP 患儿中应用 GC 提供了一定的理论依据。检测患儿 GR 亚型表达变化,可指导临床制定个性化的治疗方案,确保 GC 的合理应用和临床疗效。当然,GC 的作用机制相对复杂,对靶器官的效应除了与 GR 有关,与 GC 代谢酶的表达也密切相关。另外,由于本研究对照组和疾病组标本留取时间的差异,有可能对实验结果产生一定的干扰,因此需要进行更深入的临床研究。

参考文献

- 1 陈莉莉,刘金荣,赵顺英,等. 常规剂量甲泼尼龙治疗无效的儿童难治性肺炎支原体肺炎的临床特征和治疗探讨[J]. 中华儿科杂志,2014,52(3):172-176
- 2 Bhatia R, Muraskas J, Janusek LW, *et al.* Measurement of the glucocorticoid receptor: relevance to the diagnosis of critical illness-related corticosteroid insufficiency in children[J]. J Crit Care,2014,29(4):691-695
- 3 中华医学会儿科学分会呼吸学组,中华儿科杂志编辑委员会. 社区获得性肺炎管理指南(修订)(上)[J]. 中华儿科杂志,2013,51(10):745-752
- 4 Inamura N, Miyashita N, Hasegawa S, *et al.* Management of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia: utility of measuring serum lactate dehydrogenase level[J]. J Infect Chemother,2014,20(4):270-273
- 5 刘金荣,彭芸,杨海明,等. 难治性肺炎支原体肺炎的表现特征和判断指标探讨[J]. 中华儿科杂志,2012,50(12):915-918
- 6 Dong XP, Dong YQ, Ma L, *et al.* Surveillance of drug-resistance in

- mycoplasma pneumoniae and analysis of clinical features of mycoplasma pneumoniae pneumonia in childhood[J]. Chinese Med J,2013,126,(22):4339
- 7 陈志敏. 合理治疗难治性肺炎支原体肺炎[J]. 中华儿科杂志,2013,51(10):724-728
- 8 田芳,韩波,段梅. 肺炎支原体肺炎患儿血清 TNF- α 、IL-6 及半乳凝素 3 浓度测定的临床意义[J]. 中国当代儿科杂志,2014,16(10):1001-1004
- 9 庞焕香,乔红梅,成焕吉,等. 支原体肺炎患儿肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平检测及意义[J]. 中国当代儿科杂志,2011,13(10):808-810
- 10 Luo Z, Luo J, Liu E, *et al.* Effects of prednisolone on refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Pediatr Pulmonol,2014,49(4):377-380
- 11 Huang L, Gao X, Chen M. Early treatment with corticosteroids in patients with mycoplasma pneumoniae pneumonia: a randomized clinical trial[J]. J Trop Pediatr,2014,60(5):338-342
- 12 Diaz PV, Pinto RA, Mamani R, *et al.* Increased expression of the glucocorticoid receptor β in infants with RSV bronchiolitis[J]. Pediatrics,2012,130(4):804-811
- 13 Ma L, Fang M, Liang Y, *et al.* Low expression of glucocorticoid receptor alpha isoform in adult immune thrombocytopenia correlates with glucocorticoid resistance[J]. Ann Hematol,2013,92(7):953-960
- 14 Swierczewska M, Ostalska-Nowicka D, Kempisty B, *et al.* Molecular basis of mechanisms of steroid resistance in children with nephrotic syndrome[J]. Acta Biochim Pol,2013,60(3):339-344

(收稿日期:2016-03-07)

(修回日期:2016-03-23)

脓毒症并机械通气患者的甲状腺激素水平与其预后的相关性分析

方 赛 刘 婷 胡善友 姜婷婷 游达礼 王 飞

摘 要 目的 探讨脓毒症并机械通气患者的甲状腺激素水平与其预后的相关性。**方法** 选择连续入住上海市嘉定区中心医院急诊 ICU 的脓毒症血症并机械通气患者 50 例,记录患者的一般资料、相关实验室检查、APACHE II 评分及 28 天的预后,根据其预后将患者分为死亡组($n=31$)与存活组($n=19$),比较两组患者的一般资料及实验室指标的差异;以死亡为因变量,采用逐步线性回归分析找出死亡的独立影响因素,采用 Spearman 相关分析对有意义的因素进行相关分析。**结果** 所有 50 例病例的总病死率为 62% (31/50),甲状腺功能异常率为 84% (42/50);死亡组的 APACHE II 评分[24.5(10) vs 19(7)]、肌酐[126(214) vs 77(74.9)]显著增高,而 T_3 [0.61(0.16) vs 0.74(0.34)]、 T_4 [66.00(25.44) vs 87.28(26.02)]、 FT_4 [12.32(3.94) vs 17.59(4.81)]显著降低(P 均 <0.05);血管活性药物应用(偏相关系数 = 0.381, $P=0.002$)及 FT_4 (偏相关系数 = -0.413, $P=0.001$)与死亡呈独立线性相关。Spearman 相关分析显示, FT_4 与 APACHE II 评分呈显著负相关($r=-0.298$, $P=0.036$)。

基金项目:上海市嘉定区卫生系统第三批重点学科建设项目(ZD01);上海市嘉定区中心医院第十一批中青年骨干培养计划项目

作者单位:201800 上海市嘉定区中心医院急诊科(方赛、胡善友、姜婷婷、游达礼、王飞);201801 上海市嘉定区马陆镇社区卫生服务中心(刘婷)

通讯作者:王飞,电子信箱:chazwf@163.com

结论 脓毒症并机械通气患者的甲状腺功能会发生明显变化,甲状腺激素水平尤其是 FT_4 水平,对预后具有重要参考价值。

关键词 脓毒症 机械通气 甲状腺激素 预后

中图分类号 R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.10.022

Correlation between Prognosis with Thyroid Hormone among Mechanically Ventilated Sepsis Patients. Fang Sai, Liu Ting, Hu Shanyou, et al. Emergency Department, Central Hospital of Jiading District, Shanghai 201800, China

Abstract Objective To investigate the correlation between 28-day prognosis of mechanically ventilated sepsis patients with the level of thyroid hormone. **Methods** From July 2014 to September 2015, a total of 50 mechanically ventilated sepsis patients in our Intensive care unit (ICU) were enrolled to study. Physical data, laboratory data, APACHE II scores and 28-day prognosis were collected. The patients were divided into survival group ($n=19$) and non-survival group ($n=31$) based on their outcomes. Differences in the data between the two groups were compared. Independent factors related deaths were found by stepwise linear regression analysis. The correlation between the significant factors were analyzed by Spearman correlation test. **Results** In all 50 patients, total mortality was 62% (31/50). Thyroid dysfunction rate was 84% (42/50). Compared with the survival group, APACHE II score [24.5(10) vs 19(7)] and serum creatinine [126(214) vs 77(74.9)] were significantly increased in Non-survival group. Meanwhile, T_3 [0.61(0.16) vs 0.74(0.34)], T_4 [66.00(25.44) vs 87.28(26.02)] and FT_4 [12.32(3.94) vs 17.59(4.81)] significantly reduced (all $P<0.05$). The use of vasoactive drugs (partial correlation coefficient = 0.381, $P=0.002$) and FT_4 (partial correlation coefficient = -0.413, $P=0.001$) were the independent factors with death. FT_4 was significantly negatively correlated with APACHE II score ($r=-0.298$, $P=0.036$). **Conclusion** There is a high incidence of thyroid function abnormalities in mechanically ventilated sepsis patients. The level of FT_4 has an additional predictive value for the prognosis of the patients.

Key words Sepsis; Mechanical ventilation; Thyroid hormone; Prognosis

脓毒症(sepsis)是感染病原体与宿主免疫系统、炎症反应、凝血反应之间相互作用,造成机体器官功能损害的复杂临床综合征。合并机械通气患者因慢性缺氧或反复感染可导致身体各器官的代谢异常和内环境紊乱,导致内环境的一系列复杂变化,从而可引起甲状腺功能的改变^[1]。研究发现,脓毒性休克可引起甲状腺功能的减退,且会发生机体对甲状腺激素的敏感度降低,低甲状腺激素水平可以作为疾病严重程度的一个重要指标,而疾病的危重程度与预后密切相关,故推测甲状腺激素水平可能对预后判断有一定的价值^[2,3]。然而,有动物(犬)的研究表明,并没有发现犬的生存预后与甲状腺激素相关^[4]。这说明在疾病严重程度一致的情况下,甲状腺激素水平的变化及其与预后的关系仍不明确。故本研究旨在探讨脓毒症并机械通气患者的甲状腺激素水平与其预后的关系。

对象与方法

1. 研究对象:选取2014年7月~2015年9月在上海市嘉定区中心医院急诊重症监护(EICU)的脓毒症并接受机械通气的患者50例,所有患者中,男性35例(70%),女性15例(30%)。患者年龄19~90岁,平均年龄 68.6 ± 18.8 岁。(1)入选标准符合2012年《国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南》^[5],并且合并机械通气的患者,分别为重症肺炎

29例;AECOPD合并呼吸衰竭14例;肺炎窒息1例;肺炎并脑干功能衰竭3例;感染性休克3例(分别为肾盂肾炎2例,胆管感染1例)。(2)排除标准:①既往有甲状腺功能亢进、低下等甲状腺疾病;②合并妊娠、器官移植、结核、严重肾功能不全者;③行心肺复苏患者的存活时间不足24h;④近半年内应用免疫抑制剂等可能影响观察指标者;⑤患有其他免疫系统疾病的患者;⑥资料不齐及其他不适宜本研究的患者。

2. 方法:所有50例患者,均记录入院时的人口学资料(性别、年龄)、既往病史(高血压病、糖尿病等)、病程中使用血管活性药物等情况,并采集其静脉血标本,采用Sysmex xs-800i全自动血液分析仪(日本森美康株式会社)自动检测静脉血标本的血常规;采用强生Vitros350全自动干式化学分析仪自动检测肝肾功能;采用双抗体夹心亲和素生物素化酶复合物酶联免疫吸附法(ABC-ELISA)检测静脉血标本的高敏C反应蛋白(hs-CRP);采用罗氏Cobas e411型检测仪,使用降钙素原检测试剂盒(电化学发光法)检测静脉血标本的降钙素原(PCT);采用罗氏Cobas e411型全自动电化学光仪检测三碘甲状腺原氨酸(T_3)、四碘甲状腺原氨酸(T_4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT_4)、促甲状腺激素(TSH)的浓度。各项甲状腺激素中,任意1项指标异常则定义为甲状腺功能异常。根据患者的基本情况

及实验室指标计算 APACHE II 评分,并随访患者至 28 天,记录 28 天的预后(死亡或存活),根据其预后将患者分为死亡组($n=31$)与存活组($n=19$),比较两组患者的一般资料及实验室指标的差异,以死亡为因变量,采用逐步线性回归分析找出死亡的独立影响因素。

3. 统计学方法:运用 IBM SPSS 19.0 统计学软件进行统计学分析。计量资料均不符合正态分布,以中位数(四分位距),即 $M(IQR)$ 表示,采用非参数检验(*Mann-Whitney* 检验);计数资料以率(%)来表示,采用 χ^2 检验。采用多重线性回归(逐步回归法)进行相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

所有 50 例患者中,总病死率为 62%(31/50),甲状腺功能异常率为 84%(42/50),APACHE II 评分平均为 22.6 ± 7.3 分,血管药物使用率为 60%(30/50)。两组患者的一般资料及实验室资料比较相对于存活组,死亡组的 APACHE II 评分、血肌酐、血管活性药物使用率显著增高,而 T_3 、 T_4 、 FT_4 显著降低(P 均 <0.05 ,表 1)。

以死亡为因变量,将单因素分析差异有统计学意义指标纳入进行逐步线性回归分析,血管活性药物应

用(标准回归系数 = 0.381, $P=0.002$)及 FT_4 (标准回归系数 = -0.413, $P=0.001$)与死亡呈独立线性相关。

Spearman 相关分析显示, FT_4 与 APACHE II 评分呈显著负相关(相关系数 $r=-0.298$, $P=0.036$),散点图见图 1。

讨 论

本研究发现脓毒症并机械通气患者的甲状腺异常率较高,甲状腺功能异常与预后不良有关,尤其是游离四碘甲状腺原氨酸(FT_4),可能对预后预判有重要参考价值。

正常甲状腺病态综合征(ESS)是指由于非甲状腺的严重的全身性疾病、手术和禁食等原因导致的甲状腺功能检测异常而甲状腺本身并无病变的一组临床综合征,它在重症感染中最为常见,表现为 FT_3 、 FT_4 降低,TSH 降低或正常,约 70% 的住院患者尤其是危重患者合并 ESS^[6]。脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),而严重脓毒症及脓毒性休克是 ICU 患者死亡的主要原因之一^[7]。其不仅会发生肺脏心血管肾脏或胃肠道脏器功能障碍,也会发生内分泌代谢紊乱并引起一系列代谢免疫等方面的变化,从而影响患者的临床过程和预后。甲状腺是人体最大的

表 1 两组患者的一般资料及实验室资料比较

因素	存活组($n=19$)	死亡组($n=31$)	统计量(z/χ^2)	P
年龄 [$M(IQR)$, 岁]	76(31.0)	75(20.0)	-0.730	0.465
男性 [$n(\%)$]	15(78.9)	19(61.3)	1.688	0.194
既往史 [$n(\%)$]				
高血压病史	9(47.4)	21(67.7)	2.037	0.153
糖尿病史	4(21.1)	12(38.7)	1.688	0.194
血管活性药物应用 [$n(\%)$]	6(31.6)	24(77.4)	10.314	0.001
APACHE II 评分 [$M(IQR)$, 分]	19(7)	24.5(10)	-2.001	0.045
实验室指标 [$M(IQR)$]				
HGB(g/L)	126(45)	116(38)	-0.920	0.358
WBC($\times 10^9/L$)	10.2(2.9)	12.2(7.1)	-1.380	0.168
PLT($\times 10^9/L$)	168(78)	144(65)	-1.899	0.058
hs-CRP(mg/L)	98(77)	106(104)	-0.640	0.522
PCT($\mu g/L$)	1.01(1.86)	1.9(15.82)	-1.829	0.067
ALB(g/L)	31.1(6.7)	31(10.6)	-0.470	0.639
TiBL($\mu mol/L$)	11.8(14.6)	10(14.1)	-0.210	0.834
SCr($\mu mol/L$)	77(74.9)	126(214)	-2.598	0.009
FT_3 (pmol/L)	2.03(1.06)	1.85(1.02)	-1.600	0.11
FT_4 (pmol/L)	17.59(4.81)	12.32(3.94)	-3.509	0.000
TSH(mIU/L)	0.79(1.08)	0.54(0.82)	-1.220	0.223
T_3 (nmol/L)	0.74(0.34)	0.61(0.16)	-2.314	0.021
T_4 (nmol/L)	87.28(26.02)	66.00(25.44)	-3.086	0.002

APACHE II 评分:急性生理学和慢性健康状况 II 评分;HGB. 血红蛋白;WBC. 白细胞计数;PLT. 血小板计数;hs-CRP. 高敏 C 反应蛋白;PCT. 降钙素原;ALB. 血白蛋白;TiBL. 总胆红素;SCr 为血肌酐; FT_3 . 游离三碘甲状腺原氨酸; FT_4 . 游离甲状腺素;TSH. 促甲状腺激素; T_3 . 三碘甲状腺原氨酸; T_4 . 甲状腺素

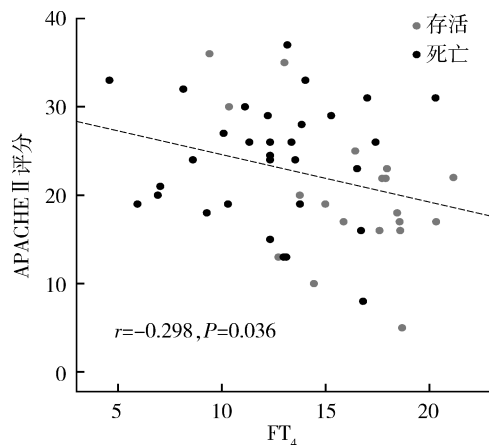


图1 FT_4 与 APACHE II 评分的关系散点图

内分泌腺体,研究发现,甲状腺功能异常,尤其是低 T_3 可以作为危重患者预后的一个独立预测因子,且甲状腺功能的异常与疾病的严重程度有关^[8,10]。另有研究发现, TT_3 、 TT_4 、 FT_3 与病情严重程度有关,是预后不良的标志^[11]。 FT_3 、 FT_4 是循环血中甲状腺激素的活性部分,不受血中 TBG 和含碘杂质的影响,其敏感度和特异性均明显超过总 T_3 (TT_3) 和总 T_4 (TT_4)。然而,对于疾病严重程度一致且相对较重的脓毒症并机械通气患者,甲状腺功能的变化趋势以及其与预后的关系尚不清楚,故本研究旨在探讨甲状腺激素水平与该类患者预后的相关性。

本研究发现,死亡组中 T_3 、 T_4 、 FT_4 较存活组明显降低 ($P < 0.05$),且低 FT_4 与死亡呈独立线性相关,进一步说明了血清甲状腺激素降低程度与其预后密切相关。目前疾病严重程度的常用评价指标是急性生理与慢性健康状况评分 (APACHE II 评分) 系统,它不但可以对病情的严重程度进行评价,而且其水平同患者的病死率呈明显正相关,对预后有重要的评估价值^[12]。故笔者进一步分析发现 FT_4 与 APACHE II 呈显著负相关,这说明 FT_4 水平越低,APACHE II 评分越高,故推测 FT_4 能用来评估该类患者的疾病严重程度,且对预后评估亦存在一定的参考价值。然而,笔者的研究结果并未发现初始的 APACHE II 评分与预后有相关性,可能是因为在疾病严重程度一致的情况下,动态监测 APACHE II 评分更有预判价值。机械通气的脓毒血症患者出现血清甲状腺激素水平降低可能有以下几方面原因^[13]:①应激时大量的细胞因子释放,通过多种途径作用于下丘脑-垂体-甲状腺轴,从而影响甲状腺激素的合成、分泌、代谢和反馈等作用;②老年患者由于随年龄的增高本身甲状腺功

能趋于减退,同时反复感染,长期处于消耗状态,合并呼吸衰竭更增加了耗竭,均导致 FT_3 形成减少;③某些药物(如皮质类固醇和多巴胺)可影响促甲状腺激素分泌,从而使甲状腺激素分泌减少。

综上所述,脓毒症并机械通气患者的甲状腺功能会发生明显变化,检测甲状腺激素(尤其是 FT_4) 对检测病情严重程度及评估预后有一定参考价值。但由于本研究为单中心研究,且样本量相对较少,仍需开展多中心、大样本的研究进一步证实。

参考文献

- 1 刘丽娜,王旭东. 危重患者正常甲状腺功能病态综合征[J]. 中国医刊, 2013, 48(9): 6-8
- 2 Castro I, Quisenberry L, Calvo RM, *et al.* Septic shock non - thyroidal illness syndrome causes hypothyroidism and conditions for reduced sensitivity to thyroid hormone[J]. J Mol Endocrinol, 2013, 50(2): 255-266
- 3 Akcay I, Okoh AK, Yalay O, *et al.* The prognostic value of pro - calcitonin, CRP and thyroid hormones in secondary peritonitis: a single - center prospective study[J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2014, 20(5): 343-352
- 4 Pashmakova MB, Bishop MA, Steiner JM, *et al.* Evaluation of serum thyroid hormones in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis[J]. J Vet Emerg Crit Care: San Antonio, 2014, 24(3): 264-271
- 5 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637
- 6 王永亮,范泉,李秀娟,等. 正常甲状腺功能病态综合征的研究现状[J]. 实用临床医学杂志, 2011, 15(23): 167-170
- 7 王虎,夏修军,王龚奋飞,等. 心房钠尿肽对脓毒症早期诊断、严重程度及预后的临床应用价值[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(11): 47-51
- 8 Cho EA, Yoon JH, Kim HK, *et al.* A case of masked toxic adenoma in a patient with non - thyroidal illness[J]. BMC Endocr Disord, 2014, 14(1): 1
- 9 肖敏烨,尘坚,丁雯,等. 老年肺部感染与低 T_3 综合征的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(22): 5512-5513
- 10 Meyer S, Schuetz P, Wieland M, *et al.* Low triiodothyronine syndrome: a prognostic marker for outcome in sepsis[J]. Endocrine, 2011, 39(2): 167-174
- 11 胡善友,刘跃. 危重病患者非甲状腺疾病综合征的临床观察[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2010, 9(4): 359-361
- 12 Kreiter KT, Rosengart AJ, Classen J, *et al.* Depressed mood and quality of Life after subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurol Sci, 2013, 335(1-2): 64-71
- 13 甘爱芳,张志岷,潘云虎. 甲状腺激素测定肺源性心脏病患者机械通气前后的临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(1): 46-47

(收稿日期: 2016-03-08)

(修回日期: 2016-03-24)