

非甲状腺疾病综合征对胃肠道肿瘤长短期预后影响

陈娇珍 付 俊 潘仙梅 刘纳新 朱冠保 宋文兴 雷远丽

摘 要 **目的** 探讨胃肠道肿瘤手术患者游离三碘甲腺原氨酸 (FT_3) 和炎性指标的关系, 及非甲状腺疾病综合征 (non - thyroidal illness syndrome, NTIS) 对长短期预后影响。**方法** 选择温州医科大学附属第一医院 2013 年 10 月 ~ 2014 年 2 月胃肠道肿瘤手术患者资料 75 例, 根据患者术前是否患有 NTIS 分为 NTIS 组 18 例和非 NTIS 组 57 例, 所有病例均门诊或电话随访至死亡或 2018 年 10 月 10 日 (随访约 5 年)。采用 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验比较两组炎性指标, χ^2 检验或 t 检验分析 NTIS 对长短期预后的影响, Kaplan - Meier 生存曲线分析 NTIS 对 5 年生存的影响。**结果** 入选胃肠道肿瘤手术患者 75 例, NTIS 组 (18 例) 中 5 年生存 7 例 (38.9%), 非 NTIS 组 (57 例) 中 5 年生存 47 例 (82.5%)。胃肠道肿瘤手术患者 FT_3 在术前、术后不同时间点呈现先下降再上升趋势, 炎性指标呈现先上升再下降趋势。Pearson 相关性分析显示术后第 2 天 FT_3 与 C 反应蛋白 (CRP) 及降钙素原 (PCT) 呈负相关 ($r = -0.473, P = 0.000$ 及 $r = -0.316, P = 0.006$)。NTIS 组和非 NTIS 组基本情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); NTIS 组患者术前 CRP 高于非 NTIS 组, 差异有统计学意义 ($5.62: 3.17, P = 0.045$)。NTIS 组在短期疗效 (术后并发症、住院天数、住院费用) 指标方面和非 NTIS 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。NTIS 组在长期疗效 (5 年生存率) 指标方面高于非 NTIS 组, 差异有统计学意义 (38.9% : 82.5%, $P = 0.000$)。Kaplan - Meier 生存分析也提示 NTIS 为 5 年生存不利因素 (Log - rank 检验, $P = 0.000$)。**结论** 胃肠道肿瘤手术患者 FT_3 与炎性指标中 CRP、PCT 可能呈负相关, 炎性因子可能参与了 NTIS。NTIS 对短期预后无影响, 是 5 年生存的不良预后因素。

关键词 非甲状腺性综合征 胃肠道肿瘤 炎症 短期预后 长期预后

中图分类号 R735

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.08.038

Short - and Long - term Prognosis of Non - thyroidal Illness Syndrome on Gastrointestinal Tumor. Chen Jiaozhen, Fu Jun, Pan Xianmei, et al. Department of Electrocardiogram, Wenzhou People's Hospital, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To discuss the relationship between free serum triiodothyronine (FT_3) and inflammatory in patients undergoing gastrointestinal tumor surgery, and the effects of non - thyroidal illness syndrome (NTIS) on short - and long - term prognosis. **Methods** In a selecting data from October 2013 to February 2014, 75 patients with gastrointestinal tumor surgery admitted to the First Hospital of Wenzhou Medical University were studied. The patients were divided into the NTIS group ($n = 18$) and the non - NTIS group ($n = 57$) according to whether the patients had the NTIS before surgery. All cases were followed - up by outpatient or telephone until death or October 10th, 2018. The t test or the Wilcoxon rank sum test were applied to compared various inflammatory indicators between the NTIS group and the non - NTIS group. The chi - square test or t test were applied to analysis the effect of NTIS on short - and long - term prognosis. Kaplan - Meier survival curve analysis was used to evaluate the effect of NTIS on 5 - year survival. **Results** Totally 75 cases gastrointestinal tumor surgery patients were selected. Among them, 7 of the 18 patients (38.9%) in the NTIS group survived for 5 years, and 47 of the 57 patients (82.5%) in the non - NTIS group. In patients with gastrointestinal tumor surgery, FT_3 showed a tendency to decline and then rised at different points before and after surgery. While, inflammation indicators showed a tendency to rise and then decline. Pearson correlation analysis showed FT_3 had a negative correlation with Creactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) on day 2 after operation ($r = -0.473, P = 0.000; r = -0.316, P = 0.006$; respectively). The NTIS group and the control group had no significant statistical significance in the baseline characteristics ($P > 0.05$). The NTIS group was higher than the non - NTIS group in CRP on preoperative ($5.62: 3.17, P = 0.045$). The NTIS group and non - NTIS groups showed no statistically significant differences in short - term prognosis (post - operative complications, the length of hospital stay, the expenses of hospital stay) ($P > 0.05$). The NTIS group was statistically higher in long - term prognosis (5 - year survival rate) than the non - NTIS group (38.9% : 82.5%, $P = 0.000$). Kaplan - Meier survival analysis suggested that NTIS was an unfavorable factor of 5 - year survival (Log - rank test, $P < 0.001$). **Conclusion** In patients with gastrointesti-

作者单位: 325000 温州市人民医院心电功能科 (陈娇珍); 325000 温州医科大学附属第一医院急诊科 (付俊、宋文兴、雷远丽), 胰腺诊治中心 (刘纳新), 胃肠外科 (朱冠保); 333200 上饶, 江西省婺源县人民医院血透室 (潘仙梅)

通讯作者: 雷远丽, 电子信箱: 191248120@qq.com

nal tumor surgery, FT_3 has a negative correlation with CRP and PCT. Inflammatory factors may be involved in NTIS. NTIS has no effect on short-term prognosis in gastrointestinal tumor surgery patients. But it is a bad prognostic factor for 5 years of survival.

Key words Non-thyroidal illness syndrome; Gastrointestinal tumors; Inflammatory; Short-term prognosis; Long-term prognosis

非甲状腺疾病综合征(non-thyroidal illness syndrome, NTIS)是指非甲状腺疾病引起的甲状腺功能异常^[1]。因其特征性的改变为总三碘甲腺原氨酸(total serum triiodothyronine, TT_3)、游离三碘甲腺原氨酸(free serum triiodothyronine, FT_3)下降,故又称为低 T_3 综合征(low T_3 syndrome, LT_3)^[2-4]。Adler等^[5]发现 NTIS 存在于多达 75% 住院患者中。对于 NTIS 机制临床上存在两种争议,一种是损伤性机制,与疾病严重程度、预后及死亡相关^[2-4,6,7]。另一种是非损伤性机制,可能对机体有益^[8,9]。NTIS 病因众多,细胞炎性因子可能是其中之一^[9-11]。此外,NTIS 用于预测疾病生存状况,尤其是预测肿瘤患者的长期生存近年来备受关注^[2-4]。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、中性粒细胞是临床上最常用的反映炎症的指标,本研究探讨炎性指标与 NTIS 的关系,以及 NTIS 对短期疗效(术后并发症、住院天数、住院费用)和长期疗效(5 年生存率)的影响。旨在进一步明确在胃肠道肿瘤术患者中, FT_3 和炎性指标在术前、术后不同时间点变化趋势,NTIS 是否与炎性因子有关,以及 NTIS 对长短期预后的影响。

对象与方法

1. 研究对象:选择笔者医院 2013 年 10 月~2014 年 2 月期间胃肠道肿瘤手术患者且资料齐全相关病例 75 例,其中男性 48 例,女性 27 例,患者平均年龄为 64.48 ± 9.86 岁。根据患者术前是否患有 NTIS 分为 NTIS 组 18 例和非 NTIS 组 57 例。纳入标准:①18 岁以上;②胃肠道肿瘤行手术治疗患者。排除标准:①资料不全;②合并肝、肾等脏器功能严重障碍者;③入院前 30 天接受过抗肿瘤治疗者;④行姑息性手术患者;⑤有甲状腺疾病或行甲状腺手术患者。

2. 甲状腺功能检测:使用贝克曼库尔特 UniCel DXI800 全自动化学发光免疫分析仪测定 FT_3 、 FT_4 、TSH。 FT_3 正常参考值为 $3.8 \sim 6.0$ pmol/L。NTIS 组定义为术前 FT_3 低于正常值,无论总甲状腺素(total thyroxine, TT_4)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)、促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)是否降低;非 NTIS 组定义为术前 FT_3 不低于正常值,无论 TT_4 、 FT_4 、TSH 是否降低。

3. 数据登记:设计表格,记录胃肠道肿瘤手术患者一般情况、既往史、个人史、手术情况、手术前后甲状腺功能、手术前后炎性指标、短期疗效(术后并发症、住院天数、住院费用)、长期疗效(5 年生存率)。

4. 随访:采用门诊或电话方式进行随访。随访内容为患者术后肿瘤复发、转移情况,采用影像学或病理学检查证实。随访终点为患者死亡。随访时间截至 2018 年 10 月 10 日,约 5 年随访时间。

5. 统计学方法:应用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析,所有计量资料数据均用 KS 检验进行正态检验。正态数据描述为均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$),非正态数据用中值及 25%~75% 区间。计数资料样本数 ≥ 40 及理论频数 ≥ 5 ,用 χ^2 检验;样本数 ≥ 40 及理论频数 ≥ 1 且 < 5 ,用校正 χ^2 检验;样本数 < 40 或理论频数 < 1 用 Fisher's 检验。计量资料正态数据用独立样本的 t 检验;非正态数据用非参数检验中的两个独立样本比较的 Wilcoxon 秩和检验。用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 NTIS 对 5 年生存的影响,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:NTIS 组 18 例,非 NTIS 组 57 例。NTIS 组与非 NTIS 组在一般情况、既往史、个人史、手术情况、营养评分上比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

表 1 基本情况 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	NTIS 组 ($n=18$)	非 NTIS 组 ($n=57$)	χ^2/t	P
一般情况				
男性/女性	12/6	36/21	0.073	0.787
平均年龄(岁)	67.94 ± 9.91	63.39 ± 9.67	1.734	0.083
体重指数(kg/m^2)	21.94 ± 3.31	21.75 ± 2.48	0.266	0.791
既往史				
高血压	3(16.7)	18(31.6)	1.509	0.219
糖尿病	0(0)	10(17.5)	2.284	0.131
肿瘤家族史	1(5.6)	4(7.0)	0.000	1.000
个人史				
长期吸烟	6(33.3)	11(19.3)	0.841	0.359
长期饮酒	5(27.8)	14(24.6)	0.000	1.000
其他				
胃肿瘤	15(83.3)	40(70.2)	0.632	0.427
手术时间(h)	3.42 ± 1.13	3.67 ± 0.90	-0.962	0.339
营养评分(分)	2.56 ± 1.46	1.91 ± 1.20	1.879	0.064

2. FT_3 及炎性指标变化趋势及相关性分析:75 例胃肠道肿瘤手术患者, FT_3 在术前、术后不同时间点呈现先下降再上升趋势,炎性指标(CRP、PCT、中性粒细胞)呈现先上升再下降趋势,术后第 2 天变化最明显(图 1)。*Pearson* 相关性分析显示,术后第 2 天 FT_3 与 CRP 及 PCT 呈负相关(分别为 $r = -0.473$, $P = 0.000$ 及 $r = -0.316$, $P = 0.006$)。

3. NTIS 组与非 NTIS 组各项炎性指标比较:NTIS 组患者术前 CRP 较非 NTIS 组增高,差异有统计学意义($5.62:3.17$, $P = 0.045$)。术后第 2 天、第 4 天、第

6 天患者未能表现出类似情况(表 2)。

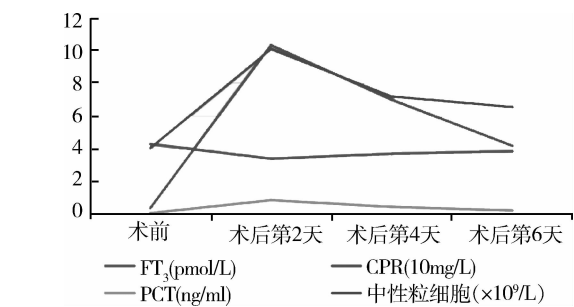


图 1 FT_3 及炎性指标变化趋势

表 2 NTIS 组与非 NTIS 组各项炎性指标的比较 [($\bar{x} \pm s$, 中值(25% ~ 75% 区间)]									
项目	组别	术前	<i>P</i>	术后第 2 天	<i>P</i>	术后第 4 天	<i>P</i>	术后第 6 天	<i>P</i>
CRP (10mg/L)	NTIS 组	5.62(2.00 ~ 13.40)	0.045	10.85(9.00 ~ 18.70)	0.218	6.59 ± 4.68	0.699	3.92 ± 3.64	0.707
	非 NTIS 组	3.17(1.34 ~ 5.00)		10.30(8.89 ~ 12.95)		7.08 ± 4.70		4.23 ± 2.93	
PCT (ng/ml)	NTIS 组	0.07(0.05 ~ 0.13)	0.436	1.47(0.76 ~ 3.42)	0.050	0.53(0.33 ~ 1.17)	0.155	0.27(0.21 ~ 0.56)	0.083
	非 NTIS 组	0.06(0.05 ~ 0.07)		0.74(0.42 ~ 1.84)		0.38(0.21 ~ 1.04)		0.20(0.10 ~ 0.41)	
中性粒细胞 ($\times 10^9/L$)	NTIS 组	4.17 ± 2.12	0.759	10.53 ± 4.51	0.574	7.13 ± 3.78	0.954	6.48 ± 3.00	0.945
	非 NTIS 组	3.99 ± 2.29		9.91 ± 3.88		7.19 ± 3.35		6.54 ± 2.67	

4. NTIS 组与非 NTIS 组短长期疗效比较:以术后并发症、住院天数、住院费用作为短期疗效判定指标,NTIS组与非 NTIS 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。NTIS 组与非 NTIS 组在切口感染、肠瘘、胃瘫这 3 种术后并发症上分别是 1、0、2 例和 5、2、2 例。以 5 年生存率作为长期疗效判定指标,NTIS 组与非 NTIS 组比较,差异有统计学意义($38.9\%:82.5\%$, $P = 0.000$,表 3)。

表 3 NTIS 组与非 NTIS 组短长期疗效比较 [($\bar{x} \pm s$, $n(\%)$)]				
项目	NTIS 组 ($n = 18$)	非 NTIS 组 ($n = 57$)	χ^2/t	<i>P</i>
短期疗效				
术后并发症	3(16.7)	8(14.0)	0.000	1.000
住院天数(天)	23.89 ± 11.28	19.14 ± 8.64	1.884	0.064
住院费用(万元)	4.51 ± 1.48	4.73 ± 2.00	-0.429	0.670
长期疗效				
5 年生存率	7(38.9)	47(82.5)	12.880	0.000

5. *Kaplan - Meier* 生存分析:NTIS 对 5 年生存有影响,且为不利因素(*Log - rank* 检验, $P = 0.000$,图 2)。

讨 论

NTIS 是指非甲状腺疾病引起的甲状腺功能异常。表现为血清中 TT_3 、 FT_3 下降, TT_4 、 FT_4 正常或下降,反三碘甲腺原氨酸(reverse triiodothyronine, rT_3)增高或正常,TSH 减少或正常^[1]。因其特征性的改

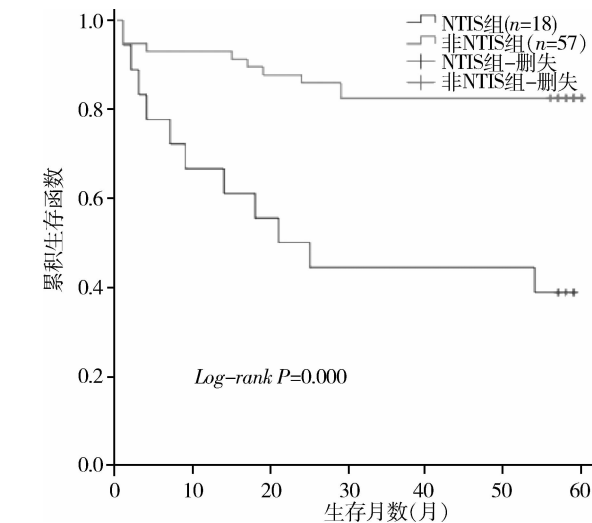


图 2 *Kaplan - Meier* 生存分析

变为 TT_3 、 FT_3 下降,故又称为 LT_3 ^[2-4]。NTIS 存在于 75% 的住院患者中,正如急性心肌梗死后、心功能不全、急性腹膜炎、脓毒血症、脑肿瘤术后、心脏手术术后等疾病皆有 NTIS 的相关报道和研究^[4-8,12-14]。NTIS 已然成为了非甲状腺疾病状态下最常见的甲状腺功能变化形式,引起医学研究者的广泛关注。胃肠道肿瘤属于临床上最为常见的消化系统肿瘤,在全球范围内的发生率均较高,且呈逐年上升趋势,对患者的身体健康及预后生存造成了较大影响^[15]。NTIS 在胃肠道肿瘤上的研究显然成为该领域的另一热点,尤其

是伴有长时间随访的研究。

本研究对 75 例胃肠恶性肿瘤手术患者甲状腺功能的动态研究显示,术前、术后第 2 天、术后第 4 天、术后第 6 天这 4 个不同时间段中,FT₃ 呈现出先下降再上升趋势,FT₃ 术后第 2 天最低,这与徐中华等^[14]研究的 FT₃ 在心脏手术后 2 天降至最低,此后上升,基本一致。CRP、PCT 是临床上最常用的炎性指标,他们的增加可以间接反映细胞炎性因子水平的增加。本研究发现 NTIS 组术前 CRP 水平较非 NTIS 组高, Pearson 相关性分析显示术后第 2 天 FT₃ 与 CRP 及 PCT 呈负相关。夏金明等^[16]对心脏骤停患者研究发现 FT₃ 与 CRP 呈负相关,且 NTIS 组炎性反应较非 NTIS 组严重;陈胜芳等^[17]对老年住院患者研究发现 NTIS 组 CRP 水平较对照组高(10.0:3.0, $P < 0.01$)。PCT 作为感染严重程度的指标,曹黛茵等^[18]对脓毒症患者研究发现,FT₃ 与 PCT 呈良好的负相关,皆可反应病情的严重程度。此外,细胞炎性因子可能是 NTIS 众多病因之一^[19]。Wajner 等^[11]研究认为,白介素-1、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等细胞炎性因子在 NTIS 中起到重要作用。20% 三碘甲腺原氨酸来自甲状腺的合成释放,80% 由甲状腺素在外周组织脱碘生产,脱碘过程需脱碘酶参与。有些研究表现白介素-1、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等细胞炎性因子增加可导致 5'脱碘酶活性下降,从而导致三碘甲腺原氨酸下降,引起 NTIS^[9,10]。

对于 NTIS 机制临床上存在两种争议,一种是损伤性机制,与疾病严重程度、预后及死亡相关,另一种是非损伤性机制,可能对机体有益^[2-4,6-9]。本研究中 NTIS 组和非 NTIS 组在短期疗效(术后并发症、住院天数、住院费用)指标方面比较,差异均无统计学意义,与朱海萍等^[8]和 Haria 等^[9]的短期研究未能发现 NTIS 的不利之处基本一致。然而,在 5 年的随访中,本研究发现,NTIS 组在 5 年生存率方面高于非 NTIS 组, Kaplan - Meier 生存分析也提示 NTIS 为 5 年生存不利因素。Gao 等^[3]对大 B 细胞淋巴瘤 25 个月的随访研究发现,NTIS 的增加了 5.110 倍的病死率,平均生存时间也较对照组短(17 个月:23 个月, $P = 0.000$)。同期, Bunevicius 等^[4]对脑肿瘤 5 年的随访研究发现,NTIS 增加了 2.338 倍病死率,平均生存时间同样较对照组短($P = 0.029$)。

综上所述,胃肠道肿瘤手术患者 FT₃ 与炎性指标中 CRP、PCT 可能呈负相关,炎性因子可能参与了 NTIS。NTIS 极大可能是一种损伤性机制,有些患者

短期阶段没有体现出来,随着随访研究的不断增加, NTIS 机制上会逐渐向损伤性机制靠拢。

参考文献

- Utiger RD. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery. To treat or not to treat? [J]. N Engl J Med, 1995, 333 (23): 1562 - 1563
- Gao R, Chen RZ, Xia Y, et al. Low T₃ syndrome as a predictor of poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia [J]. Int J Cancer, 2018, 143 (3): 466 - 477
- Gao R, Liang JH, Wang L, et al. Low T₃ syndrome is a strong prognostic predictor in diffuse large B cell lymphoma [J]. Br J Haematol, 2017, 177 (1): 95 - 105
- Bunevicius A, Deltuva VP, Tamasauskas S, et al. Preoperative low tri - iodothyronine concentration is associated with worse health status and shorter five year survival of primary brain tumor patients [J]. Oncotarget, 2017, 8(5): 8648 - 8656
- Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2007, 36 (3): 657 - 672
- 汪瑞,董天赋,沈俊,等. 非甲状腺综合征对急性心力衰竭患者院内结局的影响[J]. 中国急救医学, 2018, 38(4): 314 - 319
- Padhi R, Kabi S, Panda BN, et al. Prognostic significance of nonthyroidal illness syndrome in critically ill adult patients with sepsis [J]. Int J Crit Illn Inj Sci, 2018, 8 (3): 165 - 172
- 朱海萍,王丹,林锡芳,等. 重症腹膜炎患者甲状腺激素水平的变化分析[J]. 中国乡村医药杂志, 2013, 20(13): 54 - 55
- Haria J, Lunia M. Sick euthyroid syndrome in chronic kidney disease [J]. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences, 2013, 43 (2): 8267 - 8273
- Kumar A, Shivamurthy YL, Mohan Kumar V, et al. 2D Echocardiographic features in low T₃ syndrome in chronic heart failure [J]. Asian Journal of Medical Sciences, 2014, 5(3): 35 - 39
- Wajner SM, Maia AL. New insights toward the acute non - thyroidal illness syndrome [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2012, 3(8): 1 - 7
- Su W, Zhao XQ, Wang M, et al. Low T₃ syndrome improves risk prediction of in - hospital cardiovascular death in patients with acute myocardial infarction [J]. J Cardiol, 2018, 72 (3): 215 - 219
- 冯春源,王明生,赵霞. 急性心肌梗死合并非甲状腺疾病综合征的临床分析[J]. 心理医生, 2016, 22(9): 143 - 144
- 徐中华,钱永跃,刘增礼,等. 心脏围手术期甲状腺激素水平变化的临床研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2002, 9(2): 63 - 65
- 万莹. 胃肠道肿瘤患者围术期营养治疗对甲状腺激素及前清蛋白水平影响[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2017, 4(4): 458 - 462
- 夏金明,赖登攀,吕世进,等. 心脏骤停患者复苏成功后甲状腺激素水平的变化[J]. 浙江医学, 2018, 40(1): 50 - 53
- 陈胜芳,毕佳音,宋浩明,等. 老年住院患者非甲状腺病态综合征的影响因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(5): 532 - 535
- 曹黛茵,王丽纯,陈雷,等. 脓毒症患者血清甲状腺激素、降钙素原变化的临床研究[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9 (23): 64 - 67
- 王超群,刘志民. 炎症引起非甲状腺疾病综合征的机制研究进展[J]. 东南大学学报: 医学版, 2016, 35(1): 130 - 135

(收稿日期: 2018 - 10 - 18)

(修回日期: 2018 - 11 - 10)