



(OSID码)

· 论著 ·

甲状腺激素水平、TOAST 分型与急诊急性缺血性脑卒中患者短期预后的关系研究

商娜^{1,2}, 刘慧珍^{1,2}, 李芳^{1,3}, 刘芦珊^{1,2}, 王丰容^{1,2}, 李俊玉^{1,2}, 王雅慧^{1,2}, 李培兰^{1,2}, 郭树彬⁴

【摘要】 背景 目前,有关甲状腺激素水平对急性缺血性脑卒中(AIS)患者短期预后影响的研究报道较少。

目的 探讨甲状腺激素水平、TOAST 分型与急诊 AIS 患者短期预后的关系。方法 选取 2017 年 10 月—2019 年 9 月在中国康复研究中心北京博爱医院急诊科就诊的 AIS 患者 124 例作为病例组,另选取同期中国康复研究中心北京博爱医院体检中心的体检健康者 140 例作为对照组。比较病例组与对照组年龄、性别及血清甲状腺激素〔包括促甲状腺激素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T₃)、甲状腺素(T₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)〕水平,急诊 AIS 患者短期预后影响因素分析采用单因素分析及多因素 Logistic 回归分析;绘制受试者工作特征(ROC)曲线以评价 FT₃、TSH 及二者联合对急诊 AIS 患者短期预后的预测效能。结果 病例组患者血清 TSH、T₃、FT₃ 水平低于对照组,血清 T₄、FT₄ 水平高于对照组($P<0.05$)。AIS 患者入院后 14 d,预后不良 64 例(占 51.6%)。预后不良患者年龄大于预后良好患者,入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分高于预后良好患者,血清 TSH、T₃、FT₃ 水平低于预后良好患者($P<0.05$);预后不良与预后良好患者 TOAST 分型比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,入院时 NIHSS 评分〔 $OR=2.748$, 95% $CI(1.741, 4.339)$ 〕、血清 TSH 水平〔 $OR=0.581$, 95% $CI(0.358, 0.944)$ 〕、血清 FT₃ 水平〔 $OR=0.408$, 95% $CI(0.216, 0.772)$ 〕、大动脉粥样硬化型(LAA)〔 $OR=8.188$, 95% $CI(2.441, 27.466)$ 〕、心源性栓塞型(CE)〔 $OR=6.523$, 95% $CI(1.510, 28.175)$ 〕是急诊 AIS 患者短期预后的独立影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, TSH、FT₃ 及二者联合预测急诊 AIS 患者短期预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.791、0.836、0.870,最佳截断值分别为 1.17 mU/L、3.14 pmol/L、0.52,灵敏度分别为 0.804、0.595、0.836,特异度分别为 0.745、0.949、0.800。TSH 联合 FT₃ 预测急诊 AIS 患者短期预后的 AUC 大于 TSH($P<0.05$)。结论 血清 TSH、FT₃ 水平降低及 TOAST 分型为 LAA、CE 是急诊 AIS 患者短期预后不良的危险因素,且 TSH 联合 FT₃ 对急诊 AIS 患者短期预后的预测效能较好,故早期检测甲状腺激素水平并进行 TOAST 分型有助于 AIS 患者风险分层。

【关键词】 卒中;急性缺血性脑卒中;甲状腺激素;TOAST 分型;短期预后

【中图分类号】 R 743 【文献标识码】 A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.12.008

商娜,刘慧珍,李芳,等.甲状腺激素水平、TOAST 分型与急诊急性缺血性脑卒中患者短期预后的关系研究[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(12):40-45,51.[www.syxnf.net]

SHANG N, LIU H Z, LI F, et al. Correlation between thyroid hormones levels, TOAST subtypes and short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke in Emergency Department [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(12): 40-45, 51.

Correlation between Thyroid Hormones Levels, TOAST Subtypes and Short-term Prognosis in Patients with Acute Ischemic Stroke in Emergency Department SHANG Na^{1,2}, LIU Huizhen^{1,2}, LI Fang^{1,3}, LIU Lushan^{1,2}, WANG Fengrong^{1,2}, LI Junyu^{1,2}, WANG Yahui^{1,2}, LI Peilan^{1,2}, GUO Shubin⁴

1.Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, Beijing 100068, China

2.Department of Emergency Medicine, Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China

3.Department of Neurology, Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China

4.Emergency Medicine Clinical Research Center, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing Key Laboratory of Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation, Beijing 100020, China

Corresponding author: GUO Shubin, E-mail: shubinguo@126.com

基金项目: 1351 人才培养计划(CYMY-2017-23); 中国康复研究中心青年基金(2018zx-Q6)

1.100068 北京市,首都医科大学康复医学院 2.100068 北京市,中国康复研究中心北京博爱医院急诊科 3.100068 北京市,中国康复研究中心北京博爱医院神经内科 4.100020 北京市,首都医科大学附属北京朝阳医院急诊医学临床研究中心 心肺脑复苏北京市重点实验室

通信作者: 郭树彬, E-mail: shubinguo@126.com

【Abstract】 Background The present researches about the effects of thyroid hormone levels on the short-term prognosis of patients with acute ischemic stroke (AIS) have rarely been reported. **Objective** To investigate the correlation between thyroid hormones, TOAST subtypes and short-term prognosis in patients with AIS in Emergency Department. **Methods** A total of 124 AIS patients in the Emergency Department of Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Center from October 2017 to September 2019 were recruited as the case group, and 140 healthy people in the Physical Examination Center of Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Center during the same period were recruited as the control group. The age, sex distribution and thyroid hormone levels (including TSH, T_3 , T_4 , FT_3 and FT_4) in both the groups were compared. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the influencing factors of short-term prognosis in patients with AIS in Emergency Department. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive effectiveness of FT_3 , TSH and their combination on the short-term prognosis in patients with AIS in Emergency Department. **Results** The serum levels of TSH, T_3 and FT_3 in the case group were lower than those in the control group, while the levels of T_4 and FT_4 in the case group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Fourteen days after admission, 64 patients (51.6%) had a poor prognosis. The patients with poor prognosis were older than those with good prognosis ($P < 0.05$). On admission, the patients with high NIHSS score had poor prognosis ($P < 0.05$). While the serum levels of TSH, T_3 and FT_3 in patients with poor prognosis were lower than those in patients with good prognosis ($P < 0.05$). The significantly differences were recorded in TOAST subtypes of the patients between the poor prognosis and good prognosis ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that NIHSS score at admission [$OR = 2.748$, 95%CI (1.741, 4.339)], serum TSH level [$OR = 0.581$, 95%CI (0.358, 0.944)], serum FT_3 level [$OR = 0.408$, 95%CI (0.216, 0.772)], LAA [$OR = 8.188$, 95%CI (2.441, 27.466)] and CE [$OR = 6.523$, 95%CI (1.510, 28.175)] were independent influencing factors for short-term prognosis in patients with AIS in Emergency Department ($P < 0.05$). The results of ROC curves analysis showed that the area under the curves (AUCs) of TSH, FT_3 and their combination in predicting short-term prognosis in patients with AIS in Emergency Department was 0.791, 0.836, 0.870, respectively, the best cut-off values were 1.17 mU/L, 3.14 pmol/L and 0.52, the sensitivities were 0.804, 0.595 and 0.800, and the specificities were 0.745, 0.949 and 0.836, respectively. The AUC of TSH combined with FT_3 in predicting short-term prognosis in patients with AIS in Emergency Department was greater than that of TSH ($P < 0.05$). **Conclusion** The decreases of serum TSH and FT_3 levels and TOAST subtypes of LAA and CE are risk factors for poor short-term prognosis in patients with AIS in Emergency Department, and TSH combined with FT_3 has a good predictive effect on short-term prognosis in patients with AIS in Emergency Department. Therefore, the early detection of thyroid hormone levels and making TOAST classification are helpful for risk stratification in AIS patients.

【Key words】 Stroke; Acute ischemic stroke; Thyroid hormones; TOAST subtypes; Short-term prognosis

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是临床最常见的卒中类型,也是全世界范围内致死的第二大原因和致残的主要原因,给患者家庭及社会带来沉重的经济负担^[1]。近年随着神经内分泌学的不断发展,研究者逐渐意识到 AIS 发生时脑组织和神经元损伤会导致神经内分泌功能障碍,包括下丘脑-垂体-甲状腺轴功能紊乱,表现为血清甲状腺激素水平改变。既往研究报道,血清甲状腺激素水平异常与 AIS 严重程度、预后密切相关^[2-4]。而目前有关甲状腺激素水平对急诊 AIS 患者短期 (14 d) 预后影响的研究报道较少,本研究旨在探讨甲状腺激素水平、TOAST 分型与急诊 AIS 患者短期预后的关系,以期能早预测、早干预预后不良的急诊 AIS 患者。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 10 月—2019 年 9 月在中国康复研究中心北京博爱医院急诊科就诊的 AIS 患者 124 例作为病例组,均符合中华医学会神经病学分会制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[5]中的

AIS 诊断标准,并经颅脑磁共振成像 (MRI) 证实。纳入标准: (1) 首发 AIS; (2) 发病至入院时间 ≤ 72 h; (3) 年龄 ≥ 18 岁。排除标准: (1) 既往有甲状腺疾病 (包括甲状腺功能亢进、甲状腺功能减低、桥本甲状腺炎、甲状腺瘤等)、甲状旁腺及肾上腺系统疾病病史者; (2) 合并严重心、肝、肾功能不全者; (3) 合并严重感染者; (4) 长期服用糖皮质激素或胺碘酮等影响甲状腺功能的药物者。剔除标准: 中途自愿退出研究或失访者。另选取同期中国康复研究中心北京博爱医院体检中心的体检健康者 140 例作为对照组。本研究经过中国康复研究中心医学伦理委员会批准 (批件号: 2018-070-1), 所有受试者自愿参加本研究并签署临床研究知情同意书。

1.2 AIS 患者治疗方法 AIS 患者入院后按照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[5]中的急诊处理流程, 4.5 h 内无溶栓禁忌证者给予静脉溶栓治疗, 存在静脉溶栓禁忌证或静脉溶栓无效的大动脉闭塞者 24 h 内行机械取栓。超过再灌注时间窗者, 24 h 内启动抗血小板治疗、口服他汀类药物, 同时给予控制血压、控制血糖、

营养支持、改善循环、脑保护剂等对症支持治疗等。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料 收集所有受试者年龄、性别及急诊 AIS 患者合并症（包括高血压、糖尿病、心房颤动）、入院时美国国立卫生研究院卒中量表（National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS）评分。

1.3.2 甲状腺激素水平 所有受试者于 24 h 内采集空腹血标本以检测甲状腺激素水平，采用放射免疫法检测血清促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone, TSH）、三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine, T_3 ）、甲状腺素（thyroxine, T_4 ）、游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine, FT_3 ）、游离甲状腺素（free thyroxine, FT_4 ）水平，均于中国康复研究中心北京博爱医院检验科进行。

1.3.3 TOAST 分型 TOAST 亚型分类标准是目前国际上公认的缺血性脑卒中病因学分类标准^[6]，主要包括大动脉粥样硬化型（large artery atherosclerosis, LAA）、心源性栓塞型（cardio-embolic, CE）、小血管闭塞型（small-vessel occlusion, SVO）、其他明确病因型（undetermined, UE）和不明原因型（other etiology, OE）。患者均采用 Philips Ingenia 3.0 T 超导磁共振扫描仪行颅脑 MRI，包括常规轴位 T1 加权成像、T2 加权成像、弥散加权成像、血管成像；采用磁共振血管造影（magnetic resonance angiography, MRA）、CT 血管造影（CT angiography, CTA）或数字减影血管造影（digital subtraction angiography, DSA）技术检测血管情况，并由两位神经内科主治医师根据临床诊断和影像学检查结果进行 TOAST 分型。

1.3.4 预后 急诊 AIS 患者规范化治疗 14 d 后由急诊科卒中绿色通道两名医生共同对其进行改良 Rankin 量表（modified Rankin Scale, mRS）评分，其中 mRS 评分 ≤ 2 分为预后良好，mRS 评分 >2 分为预后不良。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 和 MedCalc 19.4 统计学软件包进行数据处理。连续变量先进行正态性检验，符合正态分布的以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；非正态分布的连续变量以 $M(Q_1, Q_3)$ 表

示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。定性资料以 $n(\%)$ 表示，组间比较采用 χ^2 检验。急诊 AIS 患者短期预后的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析，相对危险度以优势比（odds ratio, OR）及其 95% 置信区间（confidence interval, CI）表示。绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线以评价 FT_3 、TSH 及二者联合对急诊 AIS 患者短期预后的预测效能，曲线下面积（area under the curve, AUC）的计算及比较由 MedCalc 19.4 统计学软件包完成。双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 病例组与对照组年龄、性别及甲状腺激素水平比较 两组受试者年龄、性别比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；病例组患者血清 TSH、 T_3 、 FT_3 水平低于对照组，血清 T_4 、 FT_4 水平高于对照组，差异有统计学意义（ $P<0.001$ ，见表 1）。

2.2 急诊 AIS 患者短期预后影响因素的单因素分析 AIS 患者入院后 14 d，预后不良发生率为 51.6%（64/124）。预后不良与预后良好患者性别、血清 T_4 水平、血清 FT_4 水平及高血压、糖尿病、心房颤动发生率比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；预后不良患者年龄大于预后良好患者，入院时 NIHSS 评分高于预后良好患者，血清 TSH、 T_3 、 FT_3 水平低于预后良好患者，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；预后不良与预后良好患者 TOAST 分型比较，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ，见表 2）。

2.3 急诊 AIS 患者短期预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析 将急诊 AIS 患者短期预后（赋值：良好 = 0，不良 = 1）作为因变量，将单因素分析中有统计学差异的指标作为自变量，进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，入院时 NIHSS 评分、血清 TSH 水平、血清 FT_3 水平、LAA、CE 是急诊 AIS 患者短期预后的独立影响因素（ $P<0.05$ ，见表 3）。

2.4 预测价值 ROC 曲线分析结果显示，TSH、 FT_3 及二者联合预测急诊 AIS 患者短期预后的 AUC 分别为 0.791、0.836、0.870，最佳截断值分别为 1.17 mU/L、3.14 pmol/L、0.52，灵敏度分别为 0.804、0.595、0.800，

表 1 病例组与对照组年龄、性别及血清甲状腺激素水平比较

Table 1 Comparisons of age, sex distribution and serum thyroid hormone levels between the case group and control group

组别	例数	年龄 [$M(Q_1, Q_3)$ ，岁]	性别 (男/女)	TSH [$M(Q_1, Q_3)$ ，mU/L]	T_3 ($\bar{x} \pm s$ ，nmol/L)	T_4 ($\bar{x} \pm s$ ，nmol/L)	FT_3 [$M(Q_1, Q_3)$ ，pmol/L]	FT_4 ($\bar{x} \pm s$ ，pmol/L)
对照组	140	65.0 (59.0, 70.0)	80/60	1.68 (1.08, 2.42)	1.38 $\pm$ 0.29	79.07 $\pm$ 14.39	4.28 (3.75, 5.19)	12.30 $\pm$ 1.99
病例组	124	68.5 (60.0, 75.0)	81/43	1.16 (0.74, 1.88)	1.10 $\pm$ 0.30	88.44 $\pm$ 21.09	3.48 (3.00, 3.95)	13.54 $\pm$ 1.75
检验统计量值		1.380 ^a	1.849 ^b	4.428 ^a	5.540	4.140	8.111 ^a	5.303
P 值		0.169	0.174	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：TSH= 促甲状腺激素， T_3 = 三碘甲状腺原氨酸， T_4 = 甲状腺素， FT_3 = 游离三碘甲状腺原氨酸， FT_4 = 游离甲状腺素；^a 为 Z 值，^b 为 χ^2 值，余检验统计量值为 t 值

表2 急诊 AIS 患者短期预后影响因素的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of influencing factors on short-term prognosis of emergency AIS patients

预后	例数	年龄 [M (Q ₁ , Q ₃), 岁]	性别 [n (%)]	高血压 [n (%)]	糖尿病 [n (%)]	心房颤动 [n (%)]	入院时 NIHSS 评分 [M (Q ₁ , Q ₃), 分]	TSH [M (Q ₁ , Q ₃), mU/L]
良好	60	65.0 (58.0, 78.5)	42 (70.0)	45 (75.0)	26 (43.3)	8 (13.3)	2.0 (1.0, 2.0)	1.43 (0.87, 2.22)
不良	64	75.5 (64.0, 84.8)	39 (60.9)	52 (81.3)	26 (40.6)	16 (25.0)	6.5 (4.0, 12.0)	0.93 (0.69, 1.55)
检验统计量值		3.409 ^a	1.123 ^b	0.710 ^b	0.093 ^b	2.700 ^b	8.607 ^a	2.799 ^a
P 值		<0.001	0.289	0.399	0.76	0.100	<0.001	0.005

预后	T ₃ ($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	T ₄ [M (Q ₁ , Q ₃), nmol/L]	FT ₃ ($\bar{x} \pm s$, pmol/L)	FT ₄ ($\bar{x} \pm s$, pmol/L)	TOAST 分型 [n (%)]		
					LAA	CE	SVO
良好	1.25 ± 0.22	86.95 (73.21, 99.98)	3.83 ± 0.63	13.32 ± 1.74	7 (11.7)	6 (10.0)	47 (78.3)
不良	0.97 ± 0.30	91.12 (72.27, 103.88)	3.15 ± 0.82	13.75 ± 1.75	24 (37.5)	15 (23.4)	65 (39.1)
检验统计量值	5.832	0.156 ^a	5.074	1.340		19.794 ^b	
P 值	<0.001	0.876	<0.001	0.183		<0.001	

注: NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表, LAA=大动脉粥样硬化型, CE=心源性栓塞型, SVO=小血管闭塞型, TOAST 分型为其他明确病因型 (UE) 和不明原因型 (OE) 者为 0; ^a 为 Z 值, ^b 为 χ^2 值, 余检验统计量值为 t 值

特异度分别为 0.745、0.949、0.836 (见表 4、图 1)。TSH 与 FT₃ 预测急诊 AIS 患者短期预后的 AUC 比较, 差异无统计学意义 ($Z=0.969$, $P=0.333$); FT₃ 与 TSH 联合 FT₃ 预测急诊 AIS 患者短期预后的 AUC 比较, 差异无统计学意义 ($Z=1.710$, $P=0.087$); TSH 联合 FT₃ 预测急诊 AIS 患者短期预后的 AUC 大于 TSH, 差异有统计学意义 ($Z=2.354$, $P=0.019$)。

表3 急诊 AIS 患者短期预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors on short-term prognosis of emergency AIS patients

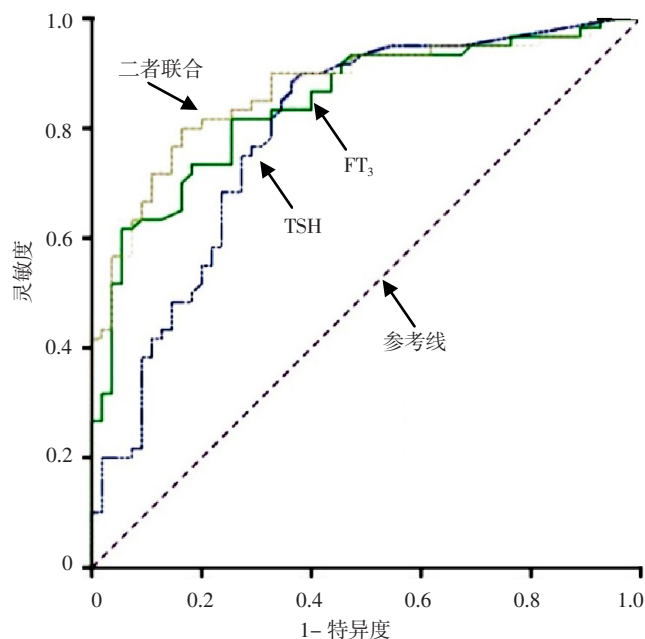
变量	赋值	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
常数项	-	0.395	3.379	0.014	0.907	1.484	-
年龄	实测值	0.013	0.020	0.423	0.504	1.013	(0.975, 1.054)
性别	男=0, 女=1	-0.620	0.543	1.302	0.254	0.538	(0.186, 1.560)
入院时 NIHSS 评分	实测值	1.011	0.232	18.990	<0.001	2.748	(1.741, 4.339)
TSH	实测值	-0.543	0.247	4.810	0.028	0.581	(0.358, 0.944)
FT ₃	实测值	-0.896	0.325	7.598	0.006	0.408	(0.216, 0.772)
TOAST 分型 (以 SVO=0, LAA=1, CE=2 作为参照)		-	-	15.083	<0.001	-	-
LAA		2.103	0.618	11.595	0.001	8.188	(2.441, 27.466)
CE		1.875	0.746	6.312	0.012	6.523	(1.510, 28.175)

注: - 为无相关数据

表4 TSH、FT₃ 及二者联合对急诊 AIS 患者短期预后的预测价值Table 4 Short-term prognostic predictive values of TSH, FT₃ and their combination in emergency AIS patients

变量	AUC (95%CI)	最佳截断值	灵敏度	特异度	约登指数	Z 值	P 值
TSH	0.791 (0.706, 0.862)	1.17 mU/L	0.804	0.745	0.549	11.787	<0.001
FT ₃	0.836 (0.758, 0.897)	3.14 pmol/L	0.595	0.949	0.544	9.346	<0.001
二者联合	0.870 (0.795, 0.925)	0.52	0.800	0.836	0.636	10.954	<0.001

注: AUC=曲线下面积



注: TSH=促甲状腺激素, FT₃=游离三碘甲状腺原氨酸

图1 TSH、FT₃ 及二者联合预测急诊 AIS 患者短期预后的 ROC 曲线Figure 1 ROC curve for short-term prognostic values of TSH, FT₃ and their combination in emergency AIS patients

3 讨论

3.1 AIS 患者甲状腺激素水平变化及其原因 甲状腺病态综合征 (euthyroidsickssyndrome, ESS) 亦称非甲状腺疾病综合征 (non-thyroidal illness syndrome, NITs), 是由美国学者 WARTOFSKY 和 BUNMAN 于 1982 年正式提出^[7], 其主要临床特点为甲状腺激素水平异常, 但甲状腺功能正常, 包括低 T₃ 综合征、低 T₃ 和 T₄ 综合征、高 T₄ 综合征等, 其中低 T₃ 综合征最为常见, 表现为血清 T₃ 或 FT₃ 水平降低、T₄ 降低或正常、TSH 正常^[8]。近年越来越多研究证实, ESS 可发生于 AIS 及其他危重

病患者^[9-10]，并对 AIS 患者预后具有重要预测价值。

甲状腺在 TSH 刺激下合成并释放甲状腺激素，主要包括 T_3 和 T_4 ，血液循环中部分 T_4 在脱碘酶作用下转化为 T_3 ，且 T_3 的活性是 T_4 的 3~5 倍，外周血中 T_3 和 T_4 主要以游离形式和结合形式存在，且以游离形式结合靶细胞发挥生物学作用^[11]。AIS 发生后机体出现神经功能缺陷的同时发生内分泌及代谢变化，而机体通过调节下丘脑-垂体-甲状腺轴而引起甲状腺激素代谢异常，进而降低代谢率、减少能量过度消耗，这是机体的一种可逆性保护性应激反应^[12]。研究表明，AIS 患者甲状腺激素代谢异常，主要表现为：（1）单纯 T_3 下降，包括总三碘甲状腺原氨酸（ TT_3 ）、 FT_3 下降，不伴 T_4 或 TSH 改变；（2）伴 TSH 下降： FT_3 下降伴 TSH 下降， TT_3 下降伴 TSH 下降，总甲状腺素（ TT_4 ）下降伴 TSH 下降；（3）伴 TSH 升高： T_3 、 FT_3 下降伴 TSH 升高， TT_3 、 FT_3 下降伴 TSH 升高^[13]。本研究结果显示，病例组患者血清 TSH、 T_3 、 FT_3 水平低于对照组，血清 T_4 、 FT_4 水平高于对照组，分析急诊 AIS 患者甲状腺激素水平异常的原因可能如下：（1）应激状态：AIS 患者皮质醇、糖皮质激素分泌增加，下丘脑-垂体-甲状腺轴活性受到抑制， T_4 分泌减少，外周组织 T_4 向 T_3 转化途径发生障碍，进而导致血清 T_3 水平下降。（2）下丘脑-垂体功能紊乱：AIS 患者脑组织缺血、缺氧及水肿使组织中 5'-脱碘酶活性降低^[14]，抑制 T_4 向 T_3 转化，进而使血清 T_3 水平及脑组织对 T_3 的反应性降低。（3）机体代谢变化：AIS 患者出现一过性低蛋白血症时机体合成甲状腺结合球蛋白减少，甲状腺激素抑制物水平升高，甲状腺激素代谢发生障碍，进而导致甲状腺激素水平改变。（4）细胞因子参与：AIS 发生后大量细胞因子，如白介素 6（interleukin, IL-6）、肿瘤坏死因子 α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）等释放入血，抑制了下丘脑-垂体-甲状腺轴活性，减弱了 TSH 对促甲状腺激素释放激素的应答反应，进而导致 TSH 分泌减少和甲状腺功能减弱^[15-16]。

3.2 甲状腺激素水平与急诊 AIS 患者短期预后的关系 AIS 破坏了下丘脑-垂体-甲状腺轴的正常生理功能，导致甲状腺激素分泌异常，脑组织损伤越严重，则甲状腺激素分泌越异常，故患者预后越差。 T_3 是发挥生物学功能的主要激素，故 T_3 水平下降可影响脑卒中患者预后。AMBROSIOUS 等^[17] 研究表明，低 T_3 水平与 AIS 患者病死率和致残率高有关。BLANCO 等^[18] 研究结果显示，急性脑卒中发生后机体血 T_3 水平下降，且血 T_3 水平下降又与卒中严重程度相关。JIANG 等^[19] 进行的甲状腺激素在 AIS 中诊断价值的 Meta 分析结果显示，低 T_3 、高 FT_4 、低 TT_3 及低 FT_3/FT_4 与 AIS 患者预后不良相关。但目前将低 T_3 水平作为脑卒中患者预后的预测标

志物仍存在争议^[20]。IRIMIE 等^[21] 研究证实， T_3 水平降低与脑卒中患者 NIHSS 评分有关。DHITAL 等^[4] 认为，ESS 可能是缺血性脑卒中患者早期（出院时或出院 3 个月）预后不良的标志，其与患者远期（>1 年）预后无相关性。本研究结果显示，血清 TSH、 FT_3 水平是急诊 AIS 患者短期（14 d）预后的独立影响因素，且 TSH 联合 FT_3 对急诊 AIS 患者短期（14 d）预后的预测效能较高。

目前临床上针对 AIS 患者出现 ESS 是否给予甲状腺激素治疗尚有不同意见。多数学者认为，ESS 是机体的一种保护机制，可降低机体代谢、减少能量消耗，从而延缓病情恶化，且当原发病趋于稳定后，ESS 自然可以得到纠正。但 MDZINARISHVILI 等^[22] 认为，ESS 患者补充甲状腺激素可促进脑源性神经生长因子表达，促进神经元重塑和再生。SKVORTSOVA 等^[23] 研究结果显示，AIS 后 24 h 内给予 TSH 释放激素治疗可有效提高患者甲状腺激素水平，降低低 T_3 综合征发生率，改善 NIHSS 评分。

3.3 TOAST 分型与急诊 AIS 患者短期预后的关系 TOAST 分型是 1993 年美国 ADAMS 等^[6] 为了观察低分子肝素治疗 AIS 的安全性及有效性而制定的分型标准，是目前国际上公认的用于 AIS 病因分型的常用方法。2018 年 ORNELLO 等^[24] 进行的一项大型系统回顾性研究和 Meta 分析结果显示，LAA 是亚洲人中最常见的卒中类型，且发病率呈逐年上升趋势。LIN 等^[25] 研究结果显示，在世界范围内 TOAST 分型为 CE 的缺血性脑卒中占有缺血性脑卒中患者的 20%~30%，SVO 占 22%。

目前研究认为，TOAST 分型与脑卒中患者病情严重程度及预后有关^[26]，TOAST 分型为 SVO 的 AIS 患者常预后良好，但 CE 是 AIS 患者中复发率和病死率最高的类型^[27]，分析其原因可能如下：（1）心房颤动是 TOAST 分型为 CE 的 AIS 患者的首位病因^[28]，该类患者发病急，无足够时间建立侧支循环；（2）TOAST 分型为 CE 的 AIS 患者因突然栓塞极易引起脑血管痉挛，加重脑部缺血或因再灌注不足而引起出血性梗死，导致病情较其他分型严重。国内张金枝等^[29] 研究显示，老年 CE AIS 患者的预后优于老年 LAA AIS 患者。本研究对 TOAST 分型设哑变量，结果显示，TOAST 分型为 LAA、CE 的急诊 AIS 患者短期预后不良的发生风险分别是 SVO 的 8.188、6.523 倍。因此，早期明确 AIS 患者 TOAST 分型对指导 AIS 二级预防、改善患者预后具有重要意义。

综上所述，血清 TSH、 FT_3 水平降低及 TOAST 分型为 LAA、CE 是急诊 AIS 患者短期预后不良的危险因素，且 TSH 联合 FT_3 对急诊 AIS 患者短期预后的预测效能较好，故早期检测甲状腺激素水平并进行 TOAST 分型有助于 AIS 患者风险分层。但本研究尚存在以下不足：

(1) 本研究为单中心研究, 纳入样本量偏小, 且缺乏 TOAST 分型为 UE 和 OE 的患者, 故存在选择偏倚; (2) 本研究甲状腺激素仅检测 1 次, 尚不能全面反映急诊 AIS 患者神经内分泌变化; (3) 本研究侧重于分析甲状腺激素水平和 TOAST 分型与急诊 AIS 患者短期预后的关系, 二者对患者远期预后的预测价值尚需进一步探讨。因此, 本研究结论仍有待大样本量、多中心研究进一步证实。

作者贡献: 商娜、刘慧珍、李芳进行文章的构思与设计; 李芳、刘芦珊进行研究的实施与可行性分析; 商娜、刘慧珍、李俊玉、王雅慧进行数据收集、整理、分析; 刘慧珍、王丰容进行结果分析与解释; 商娜撰写论文; 刘慧珍、李芳进行论文的修订; 李培兰、郭树彬负责文章的质量控制及审校; 郭树彬对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 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.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [2] ZHANG S, ZHAO X, XU S, et al. Low free triiodothyronine predicts worsen neurological outcome of patients with acute ischemic stroke: a retrospective study with bioinformatics analysis [J]. BMC Neurol, 2019, 19(1): 272.DOI: 10.1186/s12883-019-1509-x.
- [3] SUDA S, MURAGA K, KANAMARU T, et al. Low free triiodothyronine predicts poor functional outcome after acute ischemic stroke [J]. J Neurol Sci, 2016, 368: 89-93.DOI: 10.1016/j.jns.2016.06.063.
- [4] DHITAL R, POUDEL D R, TACHAMO N, et al. Ischemic stroke and impact of thyroid profile at presentation: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(12): 2926-2934.DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.07.015.
- [5] 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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [6] ADAMS H P Jr, BENDIXEN B H, KAPPELLE L J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [J]. Stroke, 1993, 24(1): 35-41.
- [7] WARTOFSKY L, BURMAN K D. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome" [J]. Endocr Rev, 1982, 3(2): 164-217.DOI: 10.1210/edrv-3-2-164.
- [8] BOSSONE S, COSSI S, MARENGONI A, et al. Low T₃ syndrome and outcome in elderly hospitalized geriatric patients [J]. J Endocrinol Invest, 2002, 25(10 suppl): 73-74.
- [9] KUMAR K V, KAPOOR U, KALIA R, et al. Low triiodothyronine predicts mortality in critically patients [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(2): 285-288.DOI: 10.4103/2230-8210.109715.
- [10] FLIERS E, BIANCO A C, LANGOUCHE L, et al. Thyroid function in critically ill patients [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(10): 816-825.DOI: 10.1016/s2213-8587(15)00225-9.
- [11] WANG Y P, ZHOU S J, BAO J H, et al. Low T₃ levels as a predictor marker predict the prognosis of patients with acute ischemic stroke [J]. Int J Neurosci, 2017, 127(7): 559-566.DOI: 10.1080/00207454.2016.1211649.
- [12] ADLER S M, WARTOFSKY L. The nonthyroidal illness syndrome [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2007, 36(3): 657-672.DOI: 10.1016/j.ecl.2007.04.007.
- [13] 郭飞, 杨文明. 急性脑梗死患者血清甲状腺激素水平变化及其临床意义的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(11): 4-6.
- [14] GUO F, YANG W M. Progress on change and clinical significance of serum thyroid hormones levels in acute cerebral infarction patients [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24(11): 4-6.
- [15] 黄东亚, 苗毅, 李强, 等. 合并正常甲状腺病态综合征重症患者的治疗 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 33(12): 1725-1727.DOI: 10.7655/NYDXBNS20131219.
- [16] 袁二燕, 苏艳超, 王志强. 正常甲状腺病态综合征与危重症 [J]. 中国实用医药, 2015, 10(5): 77-78.DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.05.049.
- [17] 山媛, 蒋锋, 崔小丽. 血清游离甲状腺素水平与甲状腺激素水平正常的脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(11): 37-41.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.11.009.
- [18] SHAN Y, JIANG F, CUI X L. Relationship between Serum Free Thyroxine Level and Carotid Atherosclerotic Plaque in Cerebral Infarction Patients with Normal Thyroid Hormone [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(11): 37-41.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.11.009.
- [19] AMBROSIO 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.DOI: 10.1055/s-0030-1267918.
- [20] BLANCO A C, SALVATORE D, GEREBEN B, et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases [J]. Endocr Rev, 2002, 23(1): 38-89.DOI: 10.1210/edrv.23.1.0455.

(下转第 51 页)

其血脂水平的相关性探究[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2015, 3(5): 74-75. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2015.05.046.

- [13] LIU S D, LIU J, WENG R Q, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2019, 19(1): 213. DOI: 10.1186/s12872-019-1194-0.
- [14] KUMAR A, KUMAR P, PRASAD M, et al. Association between apolipoprotein E 4 gene polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis [J]. Ann Neurosci, 2016, 23(2): 113-121. DOI: 10.1159/000443568.
- [15] DHUNGANA H, ROLOVA T, SAVCHENKO E, et al. Western-type diet modulates inflammatory responses and impairs functional outcome following permanent middle cerebral artery occlusion in aged mice expressing the human apolipoprotein E4 allele [J]. J Neuroinflammation, 2013, 10: 102. DOI: 10.1186/1742-2094-10-102.
- [16] ZHONG Z, WU H, YE M, et al. Association of APOE gene polymorphisms with cerebral infarction in the Chinese population [J].

Med Sci Monit, 2018, 24: 1171-1177.

- [17] WANG Q Y, WANG W J, WU L, et al. Meta-analysis of APOE epsilon2/epsilon3/epsilon4 polymorphism and cerebral infarction [J]. J Neural Transm, 2013, 120(10): 1479-1489. DOI: 10.1007/s00702-013-1019-8.
- [18] WATKINS H, FARRALL M. Genetic susceptibility to coronary artery disease: from promise to progress [J]. Nat Rev Genet, 2006, 7(3): 163-173. DOI: 10.1038/nrg1805.
- [19] ZHAO L L, SU G, CHEN L X, et al. Apolipoprotein E polymorphisms are associated with ischemic stroke susceptibility in a Northwest China Han population [J]. Biosci Rep, 2017, 37(6): BSR20171088. DOI: 10.1042/BSR20171088.
- [20] SHIN M H, CHOI J S, RHEE J A, et al. APOE polymorphism and carotid atherosclerosis in Korean population: the Dong-gu Study and the Namwon Study [J]. Atherosclerosis, 2014, 232(1): 180-185. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.027.

(收稿日期: 2020-07-28; 修回日期: 2020-10-14)

(本文编辑: 崔丽红)

(上接第 45 页)

- [19] JIANG X J, XING H Y, WU J, et al. Prognostic value of thyroid hormones in acute ischemic stroke—a meta analysis [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16256. DOI: 10.1038/s41598-017-16564-2.
- [20] BUNEVICIUS A, KAZLAUSKAS H, RASKAUSKIENE N, et al. Ischemic stroke functional outcomes are independently associated with C-reactive protein concentrations and cognitive outcomes with triiodothyronine concentrations: a pilot study [J]. Endocrine, 2014, 45(2): 213-220. DOI: 10.1007/s12020-013-9958-2.
- [21] IRIMIE C A, VÂRCIU M, IRIMIE M, et al. C-reactive protein and T₃: new prognostic factors in acute ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(10): 2731-2737. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.047.
- [22] MDZINARISHVILI A, SUTARIYA V, TALASIA P K, et al. Engineering triiodothyronine (T₃) nanoparticle for use in ischemic brain stroke [J]. Drug Deliv Transl Res, 2013, 3(4): 309-317. DOI: 10.1007/s13346-012-0117-8.
- [23] SKVORTSOVA V I, PLATONOVA I A, SHAMALOV N A, 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.
- [24] ORNELLO R, DEGAN D, TISEO C, et al. Distribution and temporal trends from 1993 to 2015 of ischemic stroke subtypes: a systematic review and meta-analysis [J]. Stroke, 2018, 49(4): 814-819. DOI: 10.1161/strokeaha.117.020031.

- [25] LIN S P, LONG Y, CHEN X H, et al. STAF score is a new simple approach for diagnosing cardioembolic stroke [J]. Int J Neurosci, 2017, 127(3): 261-266. DOI: 10.1080/00207454.2016.1185715.
- [26] LEIRA E C, ADAMS H P, ROSENTHAL G E, et al. Baseline NIH stroke scale responses estimate the probability of each particular stroke subtype [J]. Cerebrovasc Dis, 2008, 26(6): 573-577. DOI: 10.1159/000165109.
- [27] KOLOMINSKY-RABAS P L, WEBER M, GEFELLER O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study [J]. Stroke, 2001, 32(12): 2735-2740.

- [28] HART R G, DIENER H C, COUTTS S B, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(4): 429-438. DOI: 10.1016/s1474-4422(13)70310-7.
- [29] 张金枝, 杨才弟, 林燕, 等. 大动脉粥样硬化型与心源性栓塞型老年大血管闭塞脑卒中患者临床预后的比较 [J]. 中国临床研究, 2019, 32(1): 61-64.
- ZHANG J Z, YANG C D, LIN Y, et al. Clinical outcomes of large-artery atherosclerosis type versus cardioembolism type in elderly patients with macrovascular occlusive stroke [J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2019, 32(1): 61-64.

(收稿日期: 2020-08-15; 修回日期: 2020-11-04)

(本文编辑: 谢武英)