

合并正常甲状腺病态综合征重症患者的治疗

黄东亚, 苗毅, 李强*, 徐泽宽, 戴存才, 钱祝银, 蒋奎荣, 吴峻立, 高文涛, 郭峰, 陈建敏, 卫积书, 陆子鹏
(南京医科大学第一附属医院普外科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:提高对 ICU 正常甲状腺病态综合征(ESS)的临床诊断认识。方法:结合 1 例上消化道大出血心肺复苏后合并 ESS 患者的临床资料及文献复习,对本病的临床表现、实验室检查、诊断和治疗进行分析。结果:该患者在病程的早期即出现 ESS,临床症状为表情淡漠、痴呆、智力低下、食欲不佳,TT₃、TT₄、FT₃、FT₄ 以及 TSH 明显下降,通过甲状腺素治疗后明显缓解。结论:生命体征稳定但表情淡漠反应迟钝的重症患者,在治疗效果不佳时要注意 ESS 的可能。

[关键词] 重症;正常甲状腺病态综合征;甲状腺

[中图分类号] R581

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2013)12-1725-03

doi:10.7655/NYDXBNS20131219

重症患者容易合并内分泌功能紊乱,而部分患者表现为正常甲状腺病态综合征(ESS)。现将本院 1 例患者的临床资料进行分析,并结合相关文献讨论,以提高对该疾病的认识。

1 临床资料

患者,男,66 岁,因“呕血约 6 h”入院。2011 年 6 月 17 日因胃窦癌行胃癌根治术(毕 I),手术顺利。7 月 12 日与家人争吵后呕鲜红色血性液体约 100 ml,无腹胀、腹痛,来本院就诊查血红蛋白 119 g/L,遂以“上消化道出血”收住入院,并予禁食、抗炎、抑酸、补液等治疗。7 月 18 日上午行胃镜检查后出现上消化道大出血、失血性休克的表现,在抢救过程中出现多次心跳停搏,紧急给予心肺复苏术(CPR)后,患者恢复自主心律,并立即行数字减影血管造影(DSA)+栓塞。术后给予长期机械通气,并行气管切开术。患者合并急性肾功能衰竭,给予床边连续性肾脏替代治疗(CRRT)。此外,患者出现多种细菌感染,予抗感染、加强营养等治疗。经积极治疗后,患者顺利脱机,生命体征逐渐平稳,但出现表情淡漠、反应迟钝、肌肉僵硬、痉挛乏力、嗜睡、乏力以及肠道蠕动慢等症状。甲状腺功能检查(2011 年 9 月 2 日):游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)1.82 pg/ml(正常值为 3.10~6.80 pg/ml),游离甲状腺素(FT₄)6.43 ng/dl(正常值为

12.00~22.00 ng/dl),促甲状腺激素(TSH) 0.1 mU/L(正常值为 0.3~4.2 mU/L),考虑诊断为 ESS,予甲状腺素治疗后患者症状逐渐好转,精神明显改善。用药 1 个月后复查甲状腺功能提示 FT₃ 3.73 pg/ml,FT₄ 14.32 ng/dl,促甲状腺激素 2.3 mU/L。患者一般情况可,精神好,予以普通饮食并进行康复锻炼。

2 讨论

在重症患者中,部分人群无甲状腺本身病变,但甲状腺激素在末梢的转运、代谢、TSH 分泌的调节可出现紊乱,即 ESS。ESS 主要是以 T₃ 降低,T₄、TSH 正常或降低为主要表现^[1]。据报道这一人群在重症患者中的比例为 60%~70%^[2-3],而据 Tas 等^[4]一项新的研究显示这一比例高达 77.2%。ESS 多见于严重感染^[5]、多发伤^[6]、急性呼吸衰竭^[7]、长期机械通气^[8]、肿瘤、手术^[9]甚至是克罗恩病^[10]等患者。

甲状腺激素在生长发育、代谢和免疫过程中发挥着重要的作用,而 ESS 对重症患者的预后可能产生不良影响。尽管少量研究提示 ESS 与患者病死率无必然联系^[11-12],但随后深入研究显示 ESS 与患者的预后密切相关。Wang 等^[13]研究证实低 T₃、T₄ 是 ICU 患者的独立危险因素,可以用来预计病死率,且 T₃ 优于 T₄,FT₃ 优于 FT₄。Bello 等^[8]研究则证实 ESS 是 ICU 患者机械通气时间延长的独立危险因素。Plikat 等^[14]则认为 ESS 患者有着更高的机械通气比例。Tas 等^[4]研究显示 FT₃ 与 APACHE II 评分、降钙素原(PCT)水平以及病死率呈直线负相关。Himler 等^[15]证实严重感染的马 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄ 均显著降低,

[基金项目] 南京医科大学第一附属医院创新团队工程;江苏高校优势学科建设工程资助

*通信作者(Corresponding author),E-mail:liqiang020202@163.com

且病死率显著增高。Schoeman 等^[16]研究发现严重感染的狗 TT4 明显下降,并与病死率密切相关。Kumar 等^[17]提出可以低 T3 作为预测病死率的指标。据此,可以认为 ESS 对重症患者的预后可能产生不利影响。

重症患者 ESS 的发生机制尚未明确。Adler 等^[18]学者认为危重患者存在不同程度的缺氧和热能摄入不足,ESS 可能是机体自我反馈保护以降低机体基础代谢建立的保护性适应机制。一般认为,应激状态下人体内 5'-脱碘酶活性下降阻碍了 T4 向 T3 转化可能是 ESS 的主要原因^[2]。此外,外源性糖皮质激素、细胞因子(如 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等)、胺碘酮、普萘洛尔以及游离脂肪酸均可抑制 5'-脱碘酶活性^[2,11]。对于本例患者,消化道出血后出现应激反应,住院期间反复存在感染,血培养、痰培养、腹腔引流液培养出多种耐药菌,因感染性休克曾予糖皮质激素治疗。此外,患者既往长期房颤病史,住院期间先后予静脉胺碘酮和口服胺碘酮治疗。上述众多因素都可导致 ESS 的发生。

在长期住院的 ICU 患者中,下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴功能发生改变,减少了 T4 向 T3 转化,造成促甲状腺素释放激素(TRH)生成不足^[19]以及 TSH 分泌的下降^[11],而这种 HPT 轴的改变可能由瘦素介导^[20]。有学者研究发现,长期禁食可导致下丘脑室旁核分泌 TRH 下降^[21],下丘脑释放的 TRH 减少导致 TSH 下降^[22]。此外,细胞因子可降低 TSH 对 TRH 的反应性^[2-3,22]。而在部分严重感染患者中,T4 脱碘生成反 T3(rT3)而非 T3^[19]。本例患者长期住院、因消化道出血长期禁食、重症感染大量炎症介质的释放均可造成 TRH、TSH 生成不足,进而诱发 ESS。

此外,一些 ICU 常用的药物可影响患者的甲状腺激素水平。糖皮质激素、多巴胺可通过抑制垂体分泌 TSH 而造成 ESS。据 Samuels 等^[23]报道,即使是小剂量的氢化可的松也可造成 TSH 下降 50%。不仅如此,Migneco 等^[24]认为,糖皮质激素还可阻止 T4 向 T3 转化。Debaveye 等^[25]研究显示持续静脉输注多巴胺 24 h 内即可出现 TSH 的下降。此外,呋塞米、奥曲肽的使用也可造成 ESS^[26-27]。胺碘酮导致 ESS 的病理生理机制尚不清楚,可能与其在分子结构上与甲状腺素相似有关,可以通过抑制 T4 脱碘而造成甲状腺功能减退^[28]。Iervasi 等^[29]证实静脉给予胺碘酮负荷剂量 5 d 后即出现了 ESS。本例患者有长期的使用胺碘酮、糖皮质激素、多巴胺以及呋塞米的病史,在一定程度上促使了 ESS 的发生和发展。

临床上要注意 ESS 与甲状腺功能减退(甲减)的鉴别^[30]。原发性甲减患者 TSH 通常增高,ESS 则是 TSH 被抑制,当 TSH 正常或轻度增高则需通过病情判断。ESS 和中枢性甲减不易鉴别,但后者通常伴有下丘脑或垂体功能不全的其他表现,故本例患者诊断为 ESS。

目前对于重症患者发生 ESS 是否需进一步治疗存在诸多争议。通常认为,在重症患者中,机体通过反应性地出现 ESS 而降低机体基础代谢,减轻对细胞损伤^[31],而当患者的病情好转之后,绝大部分患者甲状腺功能均可恢复正常^[32]。本例患者病情重,病程长,全身基础状况差,故选择甲状腺素替代治疗,经治疗后 FT3、FT4 逐渐恢复正常,临床症状改善。ESS 的预防主要在于积极治疗原发病,尽量避免诱发 ESS 的因素。近期有关于早期应用肠内营养可预防 ESS 的报道,Perez-Guisado 等^[33]研究证实对于烧伤的患者早期使用肠内营养可以避免 ESS 的发生,然而这仍然需要更多的研究证实。本例患者存在明确的消化道出血,不宜早期开始肠内营养支持。

总之,ESS 在重症患者中较为常见,当患者出现表情淡漠、食欲不佳等类似甲减临床症状时,应注意排除 ESS。ESS 的发生可能提示患者预后不佳,及早诊断和治疗对患者的预后至关重要。

[参考文献]

- [1] Clark P, Gordon K. Challenges for the endocrine laboratory in critical illness[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25(5): 847-859
- [2] Economidou F, Douka E, Tzanela M, et al. Thyroid function during critical illness [J]. *Hormones (Athens)*, 2011, 10(2): 117-124
- [3] Bello G, Ceaiachisciuc I, Silva S, et al. The role of thyroid dysfunction in the critically ill: a review of the literature [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2010, 76(11): 919-928
- [4] Tas A, Tetiker T, Beyazit Y, et al. Thyroid hormone levels as a predictor of mortality in intensive care patients: A comparative prospective study [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2012, 124(5-6): 154-159
- [5] Angelousi A, Karageorgopoulos D, Kapaskelis A, et al. Association between thyroid function tests at baseline and the outcome of patients with sepsis or septic shock: a systematic review [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(2): 147-155
- [6] Ilias I, Stamoulis K, Armaganidis A, et al. Contribution of endocrine parameters in predicting outcome of multiple trauma patients in an intensive care unit [J]. *Hormones (Athens)*, 2007, 6(3): 218-226

- [7] Ture M, Memis D, Kurt I, et al. Predictive value of thyroid hormones on the first day in adult respiratory distress syndrome patients admitted to ICU: comparison with SOFA and APACHE II scores [J]. *Ann Saudi Med*, 2005, 25 (6): 466-472
- [8] Bello G, Pennisi M, Montini L, et al. Nonthyroidal illness syndrome and prolonged mechanical ventilation in patients admitted to the ICU [J]. *Chest*, 2009, 135 (6): 1448-1454
- [9] Golombek S. Nonthyroidal illness syndrome and euthyroid sick syndrome in intensive care patients [J]. *Semin Perinatol*, 2008, 32 (6): 413-418
- [10] Liu S, Ren J, Zhao Y, et al. Nonthyroidal illness syndrome: is it far away from Crohn's disease? [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2013, 47 (2): 153-159
- [11] 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
- [12] Ray D, Macduff A, Drummond G, et al. Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness [J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28 (9): 1301-1308
- [13] Wang F, Pan W, Wang H, et al. Relationship between thyroid function and ICU mortality: a prospective observation study [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (1): R11
- [14] Plikat K, Langgartner J, Buettner R, et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit [J]. *Metabolism*, 2007, 56 (2): 239-244
- [15] Himler M, Hurcombe S, Griffin A, et al. Presumptive nonthyroidal illness syndrome in critically ill foals [J]. *Equine Vet J Suppl*, 2012 (41): 43-47
- [16] Schoeman J, Herrtage M. Serum thyrotropin, thyroxine and free thyroxine concentrations as predictors of mortality in critically ill puppies with parvovirus infection: a model for human paediatric critical illness? [J]. *Microbes Infect*, 2008, 10 (2): 203-207
- [17] Kumar KH, Kapoor U, Kalia R, et al. Low triiodothyronine predicts mortality in critically ill patients [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17 (2): 285
- [18] Adler S, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2007, 36 (3): 657-672
- [19] Warner M, Beckett G. Mechanisms behind the nonthyroidal illness syndrome: an update [J]. *J Endocrinol*, 2010, 205 (1): 1-13
- [20] Barsnick R, Hurcombe S, Smith P, et al. Insulin, glucagon, and leptin in critically ill foals [J]. *J Vet Intern Med*, 2011, 25 (1): 123-131
- [21] De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 (1): 151-164
- [22] Mebis L, Debaveye Y, Ellger B, et al. Changes in the central component of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in a rabbit model of prolonged critical illness [J]. *Crit Care*, 2009, 13 (5): R147
- [23] Samuels M, McDaniel P. Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevations: a clinical research center study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82 (11): 3700-3704
- [24] Migneco A, Ojetti V, Testa A, et al. Management of thyrotoxic crisis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2005, 9 (1): 69-74
- [25] Debaveye Y, Van den Berghe G. Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? [J]. *Anesth Analg*, 2004, 98 (2): 461-468
- [26] Surks M, Sievert R. Drugs and thyroid function [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333 (25): 1688-1694
- [27] Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, et al. The effects of amiodarone on the thyroid [J]. *Endocr Rev*, 2001, 22 (2): 240-254
- [28] Ha H, Stieger B, Grassi G, et al. Structure-effect relationships of amiodarone analogues on the inhibition of thyroxine deiodination [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2000, 55 (11-12): 807-814
- [29] Iervasi G, Clerico A, Bonini R, et al. Acute effects of amiodarone administration on thyroid function in patients with cardiac arrhythmia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82 (1): 275-280
- [30] Burman K, Wartofsky L. Thyroid function in the intensive care unit setting [J]. *Crit Care Clin*, 2001, 17 (1): 43-57
- [31] Singer M, De Santis V, Vitale D, et al. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation [J]. *Lancet*, 2004, 364 (9433): 545-548
- [32] Attia J, Margetts P, Guyatt G. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: a systematic review [J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159 (7): 658-665
- [33] Perez-Guisado J, de Haro-Padilla JM, Rioja LF, et al. The potential association of later initiation of oral/enteral nutrition on euthyroid sick syndrome in burn patients [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 707360