

· 综 述 ·

老年病与正常甲状腺病态综合征

吴红花, 高燕明

(北京大学第一医院内分泌科, 北京 100034)

【摘 要】 正常甲状腺病态综合征是由于甲状腺以外的全身疾病、手术或禁食等引起甲状腺功能实验结果的异常。各年龄段均可发生, 但以老年人及老年病最为常见。其中低 T_3 综合征最常见。低 T_3 综合征的发生机制包括机体“保护性”防御机制、硒缺乏、下丘脑-垂体-甲状腺轴异常、甲状腺激素结合球蛋白的改变等。各种老年病发生低 T_3 综合征的风险均明显增加, 如糖尿病、心力衰竭、慢性呼吸系统疾病及手术等。老年病伴低 T_3 综合征者提示病情更重, 因此正确判断甲状腺功能非常重要。低 T_3 综合征是否需要治疗这一话题仍存在很大争议。

【关键词】 功能正常甲状腺病综合征; 老年病

【中图分类号】 R581

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2011.00075

Geriatric disease and euthyroid sick syndrome

WU Honghua, GAO Yanming

(Department of Endocrinology, First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China)

【Abstract】 Euthyroid sick syndrome(ESS) is a condition where the thyroid function is abnormal because of the systemic disease outside the thyroid gland, surgery, or fasting, *etc.* ESS can be seen in all ages, but is most common in the elderly, and the most common type is low- T_3 syndrome. Mechanism of low- T_3 syndrome includes bodily "protective" defense, selenium deficiency, hypothalamus-pituitary-thyroid axis abnormalities, thyroid hormone binding globulin (TBG) changes, and so on. The risk of low- T_3 syndrome significantly increases in the elderly with diabetes, heart failure, chronic respiratory diseases and surgery, *etc.* These geriatric diseases complicated with low- T_3 syndrome suggest more serious condition and worse prognosis, so it is very important to have an accurate judgement for the thyroid function. Whether low- T_3 syndrome needs treatment or not is still highly controversial.

【Key words】 euthyroid sick syndrome; geriatrics

正常甲状腺病态综合征(euthyroid sick syndrome, ESS)是由于甲状腺以外的全身疾病、手术或禁食等引起甲状腺功能实验结果的异常, 这一异常多数是可逆的, 是机体对应激等严重情况的适应性反应。各年龄段均可发生, 但以老年人及老年病最为常见。

临床上ESS可分为4型: 低 T_3 综合征、低 T_4 综合征、低 T_3 、低 T_4 综合征及高 T_4 综合征。高 T_4 综合征见于使用胺碘酮或含碘造影剂的患者, 因该类药物可减少肝脏摄取 T_4 , 并使 T_4 脱碘也减少, 甚至诱发具有自主分泌功能的甲状腺结节, 导致甲状腺功能亢进症。使用肝素的ESS患者, 游离 T_4 (free T_4 , FT_4)升高, 总 T_4 (total T_4 , TT_4)正常; 轻中度肝病患者也可能出现高 T_4 血症。临床上低 T_3 综合征最常见, 多见于老年人及老年病, 本文将重点阐述。甲状腺功能表现为总 T_3 (total T_3 , TT_3)及游离 T_3 (free T_3 , FT_3)

降低, TT_4 及 FT_4 正常或偏低, 促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)多数正常, 少数偏低; 疾病恢复过程中TSH甚至暂时轻度升高, 需要与原发性甲减进行鉴别。低 T_3 、低 T_4 综合征常见于内外科监护病房中的垂危患者, 总 T_4 也降低是预后更差的临床表现。

ESS的出现及 T_3 、 T_4 的下降程度与全身疾病严重程度有密切联系, 低 T_3 综合征提示病情比较严重, 预后不良; 低 T_3 、低 T_4 综合征则提示病情危笃, 预后更差。

1 低 T_3 综合征常见病因

低 T_3 综合征常见病因^[1]包括感染性疾病、脓毒血症、各种外科手术后、头部损伤、慢性退行性疾病、心力衰竭、呼吸衰竭、代谢性疾病、异体骨髓移植、糖尿病、营养不良、饥饿、神经性厌食、肾

功能不全、肾病综合征、结缔组织疾病（特别是系统性红斑狼疮）、精神疾病以及应用大剂量肾上腺皮质激素及其他药物如普萘洛尔、含碘制剂、丙基硫氧嘧啶等药物治疗时。

2 低 T_3 综合征发生机制

2.1 机体“保护性”防御机制

上述疾病情况下，为了降低机体基础代谢率，维持重要脏器的功能，组织中5'-脱碘酶（也称Ⅰ型脱碘酶， T_4 的外环脱碘酶，可生成 T_3 ）活性受抑制或含量下降，使外周组织中 T_3 生成减少，血清 T_3 浓度下降，同时组织对 T_3 的反应也下降；而 T_4 的内环脱碘酶（5-脱碘酶，也称Ⅱ型脱碘酶）此时被激活， T_4 转变为 rT_3 （ T_4 脱碘后的另一代谢产物，并无生物活性）增加，同时5'-脱碘酶活性受抑制或含量下降，使 rT_3 代谢分解亦减少，因此血清中 rT_3 浓度升高。多数情况下， T_4 转变为 T_3 虽然受到抑制，但其余途径的代偿可以使 T_4 浓度保持正常或稍下降；而疾病严重时则 T_4 浓度也下降。这一过程实际上是机体对严重病理状态下的一种适应性保护反应^[2]。

2.2 硒缺乏

机体有两种主要含硒酶即Ⅰ型脱碘酶（也称5'-脱碘酶）及谷胱甘肽过氧化物酶。80%的 T_3 经Ⅰ型脱碘酶的作用在肝脏由 T_4 转变而来，缺硒时Ⅰ型脱碘酶作用减弱，更易发生低 T_3 综合征。此外，在上述疾病状态下，体内氧化应激增强，而主要保护机体不受氧化应激侵袭的物质谷胱甘肽过氧化物酶在缺硒情况下作用减弱，使机体更易遭受氧化应激侵袭，则加重低 T_3 综合征^[3]。

2.3 下丘脑-垂体-甲状腺轴异常

上述疾病状态下，不仅TSH对促甲状腺激素释放激素的应答减弱，TSH的脉冲分泌也减少，从而减弱了对甲状腺的刺激^[4]。

2.4 甲状腺激素结合球蛋白的改变

99.5%的 T_4 、99.95%的 T_3 与甲状腺激素结合球蛋白（thyroxine-binding globulin, TBG）结合，因此影响TBG浓度的情况可能影响甲状腺功能^[4]。如肾病综合征、营养不良、肝衰竭、雄激素或药理剂量的激素治疗时TBG下降，而在妊娠、超生理剂量雌激素治疗及轻中度肝病患者，TBG增加。因此肾病综合征、低蛋白血症等可出现低 T_3 综合征或低 T_3 、低 T_4 综合征。孕妇则出现高 T_3 、高 T_4 综合征。

2.5 其他

上述疾病状态下，肿瘤坏死因子- α 及白介素-6

等细胞因子分泌增加，可在细胞核及胞浆水平影响外周组织对 T_3 的反应。 T_3 受体作用异常也可能参与低 T_3 综合征的发生。

3 各种老年病与低 T_3 综合征

3.1 糖尿病与低 T_3 综合征

年轻、病史短的糖尿病很少出现低 T_3 综合征。老年、糖尿病急、慢性并发症时则可能发生低 T_3 综合征。金京玉等^[5]研究了不同年龄、不同病程、不同血糖控制状况及有无慢性并发症的糖尿病患者甲状腺功能状态，发现1型及2型糖尿病患者 FT_3 、 FT_4 水平均低于正常对照组，1型糖尿病低于2型糖尿病。年龄越大、病程越长、血糖控制越差、并发症越多，发生低 T_3 综合征的可能越大，尤其是糖尿病肾病及酮症酸中毒患者。这些患者TSH水平无明显差异。

3.2 心力衰竭与低 T_3 综合征

甲状腺激素可增加心肌细胞对 β 肾上腺素能受体的活性、增加心脏做功、促进心肌细胞萎缩、增加血容量及降低外周血管阻力。研究表明，心力衰竭患者高达70%伴低 T_3 综合征。低甲状腺激素水平是重症心力衰竭患者高死亡率的预测因子。Hamilton等^[6]的研究显示， T_3/rT_3 比值低的心力衰竭患者6周生存率明显降低，1年后生存率仅为37%，而该比值正常者1年生存率为100%。因此低 T_3 综合征可作为疾病严重程度的预测指标。心-肺旁路手术及心脏移植术后的患者也有类似表现^[7]。

3.3 慢性呼吸系统疾病与低 T_3 综合征

孙彩霞等^[8]评价了老年重症下呼吸道感染的患者30例，其中19例伴低 T_3 综合征或低 T_3 、低 T_4 综合征，17例存活，13例死亡。死亡组 T_3 、 T_4 均明显降低，尤其 T_4 降低更为显著，与老年重症下呼吸道感染生存组比较差异有统计学意义。低 T_3 、低 T_4 综合征及 $T_3 < 0.5 \text{ nmol/L}$ 各3例全部死亡， $T_4 < 65 \text{ nmol/L}$ 6例死亡4例（死亡率66.7%），提示 T_3 、 T_4 水平可作为老年重症下呼吸道感染患者预后评估的重要指标之一。随病情加重，TSH水平无下降且死亡组高于生存组，两组间差异有统计学意义。也有学者统计， $T_3 < 0.5 \text{ nmol/L}$ 、 $T_4 < 65 \text{ nmol/L}$ 者全部死亡。

3.4 手术与低 T_3 综合征

老年患者手术并发症及死亡率均较高，低 T_3 综合征可能与之相关。Girvent等^[9]研究了66例>70岁接受急性手术治疗的患者，发现34例（51.5%）发生低 T_3 综合征，这些患者急性生理及慢性健康状况

评分更高 (10.9 vs 8.6, $P=0.004$)、白蛋白水平更低 (34.7 vs 40.8 g/L; $P=0.0001$)、皮皱厚度更小 (11.8 vs 14.6 mm; $P=0.03$)、死亡率更高 (20% vs 0%)、住院时间更长 (17.2 vs 11.8 d; $P=0.03$)。此外这些患者存在更高的血浆皮质醇 (937 vs 741 nmol/L, $P=0.04$)、去甲肾上腺素 (358 vs 250 ng/L, $P=0.02$) 及白介素-6 (347 vs 113 ng/L; $P=0.01$) 浓度。由此可见,老年手术患者低 T_3 综合征很常见,并与营养不良、交感神经兴奋性升高及更差的预后密切相关。研究也提示入院时白蛋白水平低于35 g/L是提示低 T_3 综合征的特异性标志。

3.5 其他慢性老年病与低 T_3 综合征

其他老年病如感染性疾病、慢性退行性疾病、异体骨髓移植、营养不良、精神疾病等均伴有相当高比例的低 T_3 综合征。住院老年患者低 T_3 综合征发生率高达50%~70%; T_3 越低,预后越差。如发生低 T_3 、低 T_4 综合征则提示病情危重,预后险恶。

4 低 T_3 综合征是否需要干预

虽然国内外不少学者进行了积极的探索,低 T_3 综合征是否需要治疗这一话题仍存在很大争议^[10],多数认为该综合征是机体的保护性反应,不必干预。不适当治疗因提高机体的代谢消耗率反可能带来不利影响。但是,由于心力衰竭时左室射血分数降低、外周血管阻力增加,而甲状腺激素可以改善这些缺陷,因此针对心力衰竭患者的低 T_3 综合征进行干预的研究最多。

Novitzky 等^[11]研究了因心力衰竭接受心肺旁路手术的患者,发现对于左室射血分数<30%的患者,静脉应用 T_3 并不能改善血流动力学指标及围手术期死亡,但可明显减少强心剂及利尿剂的需要量;对于左室射血分数>40%的患者,静脉应用 T_3 可明显改善血流动力学指标,增加心输出量,降低体循环及肺循环阻力,而强心剂及利尿剂需要量无差异。住重症监护病房的充血性心力衰竭患者接受一次或持续数小时 T_3 静脉输注可增加心输出量并降低外周血管阻力。由于甲状腺毒症患者易发生房颤,而外源性 T_3 是否增加房颤发生率?以往的研究并未提示有增加。然而现有心力衰竭伴低 T_3 综合征患者 T_3 替代治疗的效果及预后只是较为初步的,尚需多中心、大系列、随机对照研究加以印证。

有关器官移植、禁食或饥饿状态、严重感染、烧伤、严重呼吸系统疾病等伴随低 T_3 综合征的患者是否需要 T_3 替代治疗,均有小样本、非对照性研究,但尚无定论,多数倾向为不进行干预。

综上所述,ESS是老年住院患者极为常见的临床状态,在去除了相关药物的影响后可以较好地反映疾病严重程度,伴 T_4 降低者病情更为严重,预后也更差。是否需要对该综合征进行干预,总体持否定意见。心力衰竭时的干预治疗并未得到公认。最新甲状腺疾病诊治指南仍然认为不予干预。总之,正确识别这一疾病情况,对于合理解释实验结果,准确判断预后价值很大。

【参考文献】

- [1] Bello G, Ceaichiscius 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.
- [2] Tognini S, Marchini F, Dardano A, *et al*. Non-thyroidal illness syndrome and short-term survival in a hospitalised older population[J]. *Age Ageing*, 2010, 39(1): 46-50.
- [3] Selvaraj N, Bobby Z, Sridhar MG. Is euthyroid sick syndrome a defensive mechanism against oxidative stress[J]? *Med Hypotheses*, 2008, 71(3): 404-405.
- [4] Warner MH, Beckett GJ. Mechanism behind the non-thyroid illness syndrome: an update[J]. *J Endocrinol*, 2010, 205(1): 1-13.
- [5] 金京玉, 裴海成. 糖尿病患者血清甲状腺激素含量变化及其相关性研究[J]. *中国地方病防治杂志*, 2005, 20(4): 208-210.
- [6] Hamilton MA, Stevenson LW, Luu M, *et al*. Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 16(1): 91-95.
- [7] Gomberg-Maitland M, Frishman WH. Thyroid hormone and cardiovascular disease[J]. *Am Heart J*, 1998, 135(2 Pt 1): 187-196.
- [8] 孙彩霞, 张颖, 李图苓. 老年重症下呼吸道感染患者的正常甲状腺功能病态综合征[J]. *安徽预防医学杂志*, 2004, 10(6): 359-360.
- [9] Girvent M, Maestro S, Hernández R, *et al*. Euthyroid sick syndrome, associated endocrine abnormalities, and outcome in elderly patients undergoing emergency operation[J]. *Surgery*, 1997, 123(5): 560-567.
- [10] Stathatos N, Levetan C, Burman KD, *et al*. The controversy of the treatment of critically ill patients with thyroid hormone[J]. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab*, 2001, 15(4): 465-478.
- [11] Novitzky D, Cooper DK, Barton CI, *et al*. Triiodothyronine as an inotropic agent after open heart surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989, 98(5 Pt 2): 972-978.

(编辑: 周宇红)