

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.15.016

文章编号: 1005-8982(2017)15-0078-04

云南地区慢性心力衰竭患者正常甲状腺 功能病态综合征的流行病学调查*

王芳芳¹, 陈章荣¹, 吴新华¹, 杨云贵², 董瑜¹, 杨瑛¹, 刘宏¹, 张健³

(1.大理大学附属医院 心内科, 云南 大理 671000; 2.云南省曲靖市第一人民医院 干疗科, 云南 曲靖 655000; 3.中国医学科学院阜外心血管病医院 心力衰竭中心, 北京 100037)

摘要:目的 了解云南地区慢性心力衰竭(CHF)患者正常甲状腺功能病态综合征(ESS)的流行病学特点,为该地区 CHF 合并 ESS 提供科学防治。**方法** 选取 2 560 例 CHF 患者临床资料,剔除缺失数据共 1 083 例患者,分析 CHF 患者 ESS 发生率的变化情况。**结果** CHF 患者 ESS 发生率为 25.4%,心功能 II 级患者 ESS 发生率为 11.6%,心功能 III 级为 19.6%,心功能 IV 级为 43.7%,比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。与射血分数保留的心力衰竭(HFrEF)组心力衰竭患者比较,射血分数下降的心衰(HFREF)组 ESS 发生率更高($P < 0.05$)。随着年龄阶段的增长,ESS 发生率越高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CHF 患者中,男性 ESS 发生率为 26.5%,女性 ESS 发生率为 24.6%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同疾病所致 CHF 的 ESS 发生率各不相同,差异无统计学意义($P > 0.05$)。CHF 患者的年龄、心功能、BNP 和 LVEDD 值是 ESS 发生率的危险因素($P < 0.05$),而 LVEF 值是 ESS 发生率的保护因素($P < 0.01$)。**结论** CHF 患者合并 ESS 发病率较高,其与年龄、心功能、LVEF 及 LVEDD 有关,随着心功能越差,年龄越高,LVEF 越低,LVEDD 越大,ESS 发生率越高。

关键词: 慢性心力衰竭;正常甲状腺功能病态综合征;流行病学调查

中图分类号: R581

文献标识码: A

Prevalence of euthyroid sick syndrome in patients with heart failure in Yunnan Province*

Fang-fang Wang¹, Zhang-rong Chen¹, Xin-hua Wu¹, Yun-gui Yang²,
Yu Dong¹, Ying Yang¹, Hong Liu¹, Jian Zhang³

(1. Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 2. Department of Cadres Rehabilitation, The First People's Hospital in Qujing City, Qujing, Yunnan 655000, China; 3. Heart Failure Center, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

Abstract: Objective To explore the prevalence of euthyroid sick syndrome (ESS) in patients with chronic heart failure (CHF) in Yunnan Province. **Methods** The clinical data of 2,560 patients with CHF were collected and the patients who missed thyroid hormone (TH) were excluded. Finally, total 1,083 patients participated in this study. According to age, cardiac function of NYHA class and etiology, the prevalence of ESS in patients with CHF was investigated. **Results** ESS prevalence was 25.4% in patients with CHF, ESS prevalence of NYHA class II, NYHA class III, NYHA class IV were 11.6%, 19.6% and 43.7% respectively. The difference of ESS prevalence of these groups had statistical significance ($P < 0.05$). ESS prevalence of HFREF group was higher than that in HFrEF group ($P < 0.05$). ESS prevalence was increased with age growth, the difference had statistically significant ($P < 0.05$). ESS prevalence in female and male patients were 24.6%, 26.5% respectively.

收稿日期:2017-02-06

* 基金项目:“十二五”国家科技支撑计划重大项目(No:2011BA111B02);国家自然科学基金(No:81560073)

[通信作者] 陈章荣, E-mail: chenzhangrong71@163.com

The difference of ESS prevalence of these groups had no statistical significance ($P > 0.05$). The difference of different etiology was not statistically significant ($P > 0.05$). Age, cardiac function, etiology, BNP, LVEDD of CHF patients were risk factors for the incidence of ESS ($P < 0.05$), and LVEF was the protective factors ($P < 0.05$). **Conclusions** The prevalence of ESS in patients with CHF are high in Yunnan Province, and the prevalence increases with age growth, LVEDD increasing, LVEF decreasing, cardiac function worsening.

Keywords: chronic heart failure; euthyroid sick syndrome; epidemiological survey

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)常伴有甲状腺激素(thyroid hormones, TH)水平的变化,这种变化称为正常甲状腺功能病态综合征(euthyroid sick syndrome, ESS)或非甲状腺疾病综合征(nonthyroidal illness syndrome, NTIS),也称为低 T_3 综合征^[1]。CHF患者ESS发生率较高,且与心力衰竭(心衰)严重程度紧密相关,了解ESS的发生率有助于评估CHF患者病情变化^[2]。目前云南地区尚无ESS发生率的相关报道。本研究旨在通过研究云南地区CHF患者ESS发生率的变化特点,为临床诊治提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 调查对象

选取2009年1月-2015年12月住院的2560例CHF患者临床资料,排除缺失甲状腺激素的患者1083例。心力衰竭分级(NYHA):心功能Ⅱ级286例;Ⅲ级439例;Ⅳ级358例。其中,男性498例,女性585例;年龄14~91岁,平均(63.1±13.0)岁。排除既往有甲状腺疾病史及近期服用过甲状腺激素和影响甲状腺功能药物。人群性别构成比、年龄差异无统计学意义。

1.2 调查工具

采用回顾性分析方法,使用中国医学科学院阜外心血管病医院制作的《中国心力衰竭注册登记研究》调查表格,收集病例资料,建立数据库。

1.3 调查表

以每位患者住院病历建立数据资料,内容包括患者的病因、性别、年龄、心功能及住院期间总三碘甲状腺原氨酸(total three iodine thyroid original glycine, TT_3)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3)、总甲状腺素(total thyroxine, TT_4)、血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)、促甲状腺激素(thyrotropin, thyroid stimulating hormone, TSH)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)、左室室间隔厚度、左室后壁厚度及左室舒张末期前后径(left

ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)。

1.4 标本采集

所有患者相关指标均为清晨空腹抽取静脉血,采用全自动化学免疫分析仪(放射免疫法)检测TH、BNP,并使用Philips IE33(荷兰Philips公司)测量心脏相关指标。

1.5 诊断标准

根据联合国世界卫生组织(world health organization, WHO)对年龄的划分标准规定,将患者分为5组:①青年组,≤44岁;②中年组,45~59岁;③年轻老年组,60~74岁;④老年组,75~89岁;⑤长寿老年组,≥90岁(因长寿老人病例数较少,归入老人组);ESS的诊断标准^[3]:三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3)水平不同程度下降,甲状腺素(thyroxine, T_4)水平正常或减低,反三碘甲状腺原氨酸(reverse triiodothyronine, rT_3)升高,TSH正常;射血分数保留的心衰(heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, HFpEF)诊断标准^[4]:有典型心衰的症状和体征,LVEF正常或轻度下降(≥45%),且左室不大。

1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,影响因素的分析用多因素Logistic逐步回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同心功能ESS的发生率

CHF患者ESS发生率为25.4%,其中心功能Ⅱ级患者ESS发生率为11.6%,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=20.960, P=0.003$),心功能Ⅲ级患者ESS发生率为19.6%,心功能Ⅳ级患者ESS发生率为43.7%,心功能越差,ESS的发生率越高,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 HFpEF组与ESS发生率情况

CHF患者中HFpEF组ESS发生率为21.7%,射血分数下降的心衰(heart failure with reduced ejec-

tion fraction, HFrEF) 组 ESS 发生率为 33.9%, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=3.448, P=0.05$), HFrEF 组心衰患者 ESS 发生率更高。

2.3 不同年龄阶段 ESS 的发生率

CHF 患者中, 老年组 (>75 岁) ESS 发生率最高, 随着年龄阶段的不断增长, ESS 发生率越高, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=11.204, P=0.005$)。见表 2。

2.4 不同性别 ESS 的发生率

CHF 患者中, 男性 ESS 发生率为 26.5%, 女性 ESS 发生率为 24.6%, CHF 患者 ESS 的发生率与性别无关。经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.303, P=0.420$)。

2.5 不同心脏疾病中 ESS 发生率比较

CHF 患者发生 ESS 的病因以冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 最为常见, 发生率为 30.5%, 其次为高血压性心脏病 (高心病), 为 25.0%, 再次为肺源性心脏病 (肺心病), 为 24.5%, 其他如扩张性心肌病、退行性心脏瓣膜病、风湿性心脏病、先天性心脏病的发生率分别为 24.4%、20.1%、19.1% 和 20.5%。不同心脏疾病所致 CHF 的 ESS 发生率各不相同, 经

表 1 不同心功能组 ESS 发生率的比较

组别	例数	ESS 发生例数	ESS 发生率 /%
心功能 II 级	285	33	11.6
心功能 III 级	439	86	19.6
心功能 IV 级	359	157	43.7

表 2 不同年龄阶段 ESS 发生率比较

组别	例数	ESS 发生例数	ESS 发生率 /%
青年组	101	17	16.8
中年组	282	54	19.1
年轻老年组	484	128	26.4
老年组	216	77	35.6

表 3 不同病因 ESS 发生率比较

病因分组	例数	ESS 发生例数	ESS 发生率 /%
扩张性心肌病	135	33	24.4
风湿性心脏病	103	21	20.1
高血压性心脏病	276	69	25.0
老年退行性心脏病	78	18	23.1
冠心病	295	90	30.5
肺源性心脏病	110	28	24.5
先天性心脏病	47	9	19.1
其他	39	8	20.5

χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=11.291, P=0.126$)。见表 3。

2.6 CHF 合并 ESS 影响因素 Logistic 回归分析

以 ESS 为因变量, 以心功能、年龄、BNP、LVEF 及 LVEDD 为自变量, 进行多因素分析非条件 Logistic 逐步回归, 本文采用向后剔除的方法, 首先剔除 P 值最大的变量, 直到所有变量的显著性水平均 < 0.05 。结果表明, CHF 患者 ESS 发生的影响因素: 心功能、年龄、BNP、LVEF 及 LVEDD。其中, 危险因素是心功能、年龄、BNP 及 LVEF; 保护因素是 LVEDD。见表 4。

表 4 CHF 合并 ESS 影响因素回归分析的相关参数

变量	b	S _b	Wald χ^2 值	P 值	OR
心功能	0.519	0.142	13.368	0.001	11.652
年龄	0.025	0.100	3.246	0.012	2.128
BNP	0.000	0.000	9.948	0.002	3.884
LVEF	-0.813	0.225	13.036	0.000	1.002
LVEDD	-0.008	0.004	4.383	0.036	0.992
截距	-1.314	0.310	17.925	0.000	0.000

3 讨论

CHF 是心血管疾病的终末阶段及最后的战场¹⁴。研究表明, 严重的非原发性甲状腺疾病, 体内组织中 TH 转导系统表达下调, 使得体内 T_3 水平不同程度下降, T_4 正常或减低, rT_3 升高, TSH 正常, 而临床上无甲状腺功能减退的表现, 称为正常甲状腺功能病态综合征 ESS 或 NTIS¹⁵⁻¹⁶。国内外关于 CHF 患者 ESS 发生率的研究越来越多¹⁷⁻¹⁸。目前云南地区关于 CHF 患者 ESS 发生率的相关研究尚未见报道, 本文旨在研究本地区 CHF 患者 ESS 发生率的特点, 为临床诊治提供科学依据。

本研究显示, CHF 患者 ESS 发生率为 25.4%, CHF 患者中心功能 II 级患者 ESS 发生率为 11.6%, 心功能 III 级为 19.6%, 心功能 IV 级为 43.7%。心功能越差, ESS 的发生率越高, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。目前国内外尚无不同心功能心衰患者 ESS 发病率的研究报道, 根据本研究结果, 可见 CHF 患者 ESS 的发生率与心衰的严重程度有着紧密的联系。本研究还发现, 老年组 ESS 发生率最高, 随着年龄阶段的不断增长, ESS 发生率越高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中男性 ESS 发生率为 26.5%, 女性为 24.6%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

MOUROUZS 等^[9]研究发现,CHF 患者 TH 水平的变化与心功能密切相关,心功能越差,TT₃、FT₃下降越明显,ESS 发生率越高。TH 中 T₃是参与机体代谢的活性形式,故严密监测 CHF 患者 ESS 发生率,尤其是 TT₃、FT₃水平的变化,对掌握病情及指导治疗有重要的价值。MOLINARO 等^[7]研究发现,CHF 患者 ESS 发病率约为 34.7%,且该组患者较不合并 ESS 的心衰患者预后较差。赵培等^[8]研究显示,CHF 患者中 ESS 检出率为 30.2%,随心功能不全程度加重,ESS 发生率越高,其中 ESS 发生率与年龄相关。本研究中 ESS 发生率为 25.4%,较国内外其他研究结果稍低,其原因可能为,本研究数据与国内外其他研究数据中年龄分布相似,本研究样本量较其他样本量多,且心功能 II 级人数占总人数比例较高,构成比为 26.2%,心功能 III 级为 40.5%、IV 级为 33.3%;而赵培等学者研究数据共同的特点为:样本量较少,且心功能 III、IV 级的构成较高,心功能 II 级构成比较低,由此进一步证实,ESS 的发生率与心功能的恶化程度有密切关系。

本文资料显示,冠心病患者 ESS 发生率最高(30.5%),其次为高心病(25.0%)。不同心脏疾病所致 CHF 的 ESS 发生率各不相同,无明显差异。表明 CHF 患者 TH 水平的变化与病因无明显相关性。冠心病占 CHF 合并 ESS 病因的首位,其原因可能为,冠心病患者多数处于心肌缺血、RAAS 系统激活的状态,在上述因素的影响下,可促进细胞因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 的表达^[10]。TNF- α 和 IL-6 等细胞因子表达过度可影响 T₃ 和 TSH 的合成,阻断 TSH 对甲状腺的刺激,引起 ESS 的发生。本研究中高血压导致 ESS 发病率较高的原因,云南地处高原地区,当地居民高盐饮食、大量饮酒和高脂饮食,导致云南地区高血压患病率高于全国平均水平^[11]。因当地经济条件限制,高血压的检出率低,依从性差,导致高血压控制不理想,从而因高血压病所致心力衰竭较为多见。国内有学者将高血压与 TH 水平变化的研究进行分析,结果发现无论是收缩压还是舒张压,TH 水平降低患者均高于甲状腺功能正常者^[12]。

本研究通过 Logistic 回归分析发现,CHF 患者心功能分级、年龄、BNP、LVEF 及 LVEDD 是 ESS 发生率的危险因素。有研究发现,TH 水平降低不仅是心脏功能减退的结果,也是促进心室重构及加重心力衰竭的主要因素^[13]。当 CHF 患者心功能处于失代

偿阶段时,随着心功能的恶化,RAAS 系统被激活,心肌细胞的损害加重,从而引起心室的重构,LVEDD 逐渐增大。TH 水平的降低可以直接影响心脏的结构和功能,造成心脏重构、心衰加重^[14]。

总之,本研究发现云南地区 CHF 患者 ESS 发生率高,与心功能级别、年龄、BNP、LVEF 及 LVEDD 有关。在常规心衰治疗的基础上,小剂量短疗程应用甲状腺激素替代治疗,是否能改善心功能还有待进一步的研究。

参 考 文 献:

- [1] GENCER B, COLLET T H, VIRGINI V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts[J]. *Circulation*, 2012, 126(9): 1040-1049.
- [2] 姚静. 心衰患者甲状腺激素变化分析[J]. *中华全科医学*, 2012, 10(2): 232-233.
- [3] HAND F G K M, ANDERSON L, ANTMAN E M, et al. A report of the american college of foundation/american heart association task force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2012, 61(2): 78-140.
- [4] 姜立群. 心力衰竭分子机制研究的新进展[J]. *中国循环杂志*, 2002, 17(6): 476-478.
- [5] 高嵩, 严洁, 张锋, 等. 甲状腺激素水平对左心室舒张功能障碍患者的早期诊断价值[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(2): 140-143.
- [6] FABER J, SELMER C. Cardiovascular disease and thyroid function[J]. *Frontiers of Hormone Research*, 2014, 43(6): 45-56.
- [7] MOLINARO S, IERVASI G, LORENZONI, V, et al. Persistence of mortality risk in patients with acute cardiac diseases and mild thyroid dysfunction[J]. *American Journal of the Medical Sciences*, 2012, 343(1): 65-70.
- [8] 赵培, 李伟, 刘萍, 等. 慢性心力衰竭患者的甲状腺激素水平变化[J]. *实用老年医学*, 2015, 29(5): 396-398.
- [9] MOUROUZIS I, FORINI F, PANTOS C, et al. Thyroid hormone and cardiac disease: from basic concepts to clinical application[J]. *J Thyroid Res*, 2011, 2011(1): 958626.
- [10] HASSON G K. Immune and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis[J]. *Journal of Atherosclerosis & Thrombosis*, 1993, 69(1): 38-41.
- [11] 马兰, 吴新华, 陈章荣, 等. 云南农村地区 50~74 岁人群 10 年缺血性心血管病发病风险预测[J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(2): 178-181.
- [12] CAI Y, REN Y, SHI J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: A meta-analysis of cross-sectional data[J]. *Hypertension Research*, 2011, 34(10): 1098-1105.
- [13] 吴新华, 赵顺芳, 刘正兴. 甲状腺功能减退性心脏病 26 例临床分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2005, 15(21): 3322-3326.
- [14] GERDES A M, IERVASI G. Thyroid replacement therapy and heart[J]. *Circulation*, 2010, 122(4): 385-393.