

临床研究

亚临床甲状腺功能减退与冠状动脉旁路移植术后患者院内治疗相关性研究

王恒, 李立环, 姚允泰, 周程辉, 方能新, 陈东

摘要

目的: 研究亚临床甲状腺功能减退(简称: 亚临床甲减)与冠状动脉旁路移植术(CABG)患者术后治疗的相关性。

方法: 收集 2010-07 至 2014-03 我院同一手术团队 1 500 例单纯行 CABG 患者资料, 其中亚临床甲减组 107 例, 甲状腺功能正常组 1 393 例, 经 1:4 比例倾向性评分匹配后, 共 104 对行 CABG 患者最终纳入研究。观察项目包括: 主动脉内球囊反搏(IABP)置入率、围术期的输血率、机械呼吸辅助时间、新发脑梗死、新发心肌梗死、新发心房颤动、恶性心律失常、急性肾功能不全、院内死亡等事件。本研究比较了经倾向性匹配后的两组术后事件, 并对治疗结果进行单因素和多因素分析。

结果: 经倾向性匹配后, 亚临床甲减组的机械辅助呼吸时间明显长于甲状腺功能正常组 (23.3 ± 47.9 vs 15.0 ± 5.5 , $P < 0.05$), 机械辅助呼吸时间 >12 h 率高于甲状腺功能正常组 (89.4% vs 78.8% , $P < 0.05$), IABP 置入高于甲状腺功能正常组 (3.8% vs 0.72% , $P < 0.05$), 且与亚临床甲减存在相关性 [比值比 (OR) 值分别为 2.363 及 6.126, 95% 可信区间 (95%CI) 分别为 1.183~4.516 及 1.190~31.537]。包括院内死亡等其他事件两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论: 基于本研究两组资料, 亚临床甲减组与机械辅助呼吸时间及 IABP 置入比率存在相关性。

关键词 甲状腺功能减退症; 冠状动脉旁路移植术; 并发症

Correlation Analysis of Subclinical Hypothyroidism With its Treatment in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting

WANG Heng, LI Li-huan, YAO Yun-tai, ZHOU Cheng-hui, FANG Neng-xin, CHEN Dong.

Department of Anesthesiology, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: LI Li-huan, Email: llhfw@sina.com

Abstract

Objective: To study subclinical hypothyroidism (SCH) with its treatment in patients after coronary artery bypass grafting (CABG).

Methods: A total of 1500 patients received CABG by the same surgical team in our hospital from 2010-06 to 2014-03 were retrospectively studied. According to thyroid function, the patients were divided into 2 groups: SCH group, $n=107$ and Normal group, $n=1393$. With 1:4 propensity score matching, there were 104 patients in SCH group and 416 patients in Normal group enrolled in our research. The rates of intra-aortic balloon pumping (IABP) implantation and peri-operational blood transfusion, mechanical ventilation time, new onsets of stroke, myocardial infarction and atrial fibrillation, malignant arrhythmia, acute kidney injury and in-hospital mortality were observed. The outcome of treatment was assessed by single- and multi-factor analysis.

Results: Compared with Normal group, SCH group showed increased mechanical ventilation time (23.3 ± 47.9 h vs 15.0 ± 5.5 h, $P < 0.05$; more patients had mechanical ventilation time >12 h (89.4% vs 78.8%), $P < 0.05$ and more patients had IABP implantation (3.8% vs 0.72%), $P < 0.05$. SCH was related to mechanical ventilation time >12 h (OR=2.363, 95% CI 1.183-4.516) and IABP implantation (OR=6.126, 95% CI 1.190-31.537). The in-hospital death and other events were similar between 2 groups, $P > 0.05$.

Conclusion: Our research indicated that SCH was related to mechanical ventilation time and IABP implantation in patients after CABG.

Key words Hypothyroidism; Coronary artery bypass grafting; Complication

(Chinese Circulation Journal, 2016;31: 870.)

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 麻醉科

作者简介: 王恒 主治医师 博士 主要研究心脏术中的循环调控 Email: swallowyin@126.com 通讯作者: 李立环 Email: llhfw@sina.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0870-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.010

亚临床甲状腺功能减低(简称:亚临床甲减)是指促甲状腺激素(thyroxine-stimulating hormone, TSH)增高,而游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyroxine, FT3)游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)在正常范围的综合征。亚临床甲减在正常人群的发病率为 4.0%~8.5%,而在 60 岁以上女性人群的发病率可高达 15.0%^[1]。因亚临床甲减无明显临床症状或症状轻微,常被忽视。亚临床甲减对心血管系统的影响广泛,可增加外周血管阻力、降低心脏对应激反应的能力、损害左、右心室的结构、收缩、舒张及全心功能下降^[2-4]。但亚临床甲减是否影响冠状动脉旁路移植术(CABG)患者术后院内治疗尚不清楚。

1 资料与方法

临床资料:收集 2010-07 至 2014-03 月我院同一手术团队 1 500 例 CABG 患者资料,其中亚临床甲减组 107 例(S 组, TSH 4~10 μ TU/ml, FT3 1.79~4.09 pg/ml, FT4 0.80~1.88 ng/dl),甲状腺功能正常组 1 393 例(N 组, TSH 4~10 μ TU/ml, FT3 1.79~4.09 pg/ml, FT4 0.80~1.88 ng/dl)。排除标准:左心室射血分数 $\leq 45\%$ 、正性肌力药物治疗、主动脉内球囊反搏(IABP)置入、室壁瘤形成、室间隔穿孔、二次手术、肾功能不全(肌酐 $>133 \mu$ mol/L)、心房颤动、既往有甲状腺病史及长期应用影响甲状腺功能的药物(如甲状腺激素或抗甲状腺药物、糖皮质激素、抗癫痫药、华法林和避孕药等)。经 1:4 倾向性评分匹配后,共 104 对单纯行 CABG 最终纳入研究。

麻醉方案及术中、术后治疗:以依托咪酯、芬太尼(或舒芬太尼)、维库溴铵行麻醉诱导,七氟烷、丙泊酚、芬太尼(或舒芬太尼)及维库溴铵维持麻醉。胸骨正中切口,左乳内动脉、大隐静脉或桡动脉为桥血管。术后患者均入心外监护室,按相关流程监护、治疗。患者清醒,气管导管拔除、循环平稳、符合回病房条件后转回普通病房。所有患者围术期均未行甲状腺激素替代治疗。

观察指标:观察 IABP 置入、术后机械通气时间、输入红细胞、气管切开、血液透析等早期治疗,同时观察急性肾功能损伤、新发脑梗死、新发心肌梗死、恶性心律失常及新发心房颤动等术后并发症。

新发心房颤动指术后出现的心房颤动;恶性心律失常为室性心动过速、心室颤动或出现影响血流

动力学的异常心电活动;脑梗死指出现相应临床症状、影像学检查有梗死病灶;急性肾损伤指术后 48 h 内血肌酐较术前升高 $>26.5 \text{ mmol/L}$ 或较术前水平升高 50%,伴或不伴尿量减少($<0.5 \text{ ml/(kg}\cdot\text{h)}$);新发心肌梗死采用美国心血管造影介入协会 2013-10-14 公布的专家共识文件:CABG 术后 48 h 内肌钙蛋白(cTn)升高 >10 倍正常高值且有特殊临床表现或心电图特征。

统计学分析:本研究为回顾性临床研究,我们为获得两组基线资料均衡,进行倾向性匹配。倾向性评分中采用的变量:性别、年龄、手术时间、左心室射血分数、左心室舒张末径、术前血红蛋白浓度、高血压、糖尿病、高脂血症、外周动脉狭窄、心肌梗死、脑梗死、既往经皮冠状动脉介入治疗(PCI)等 13 个变量。两组间按 1:4 的比例匹配,最终 104 对纳入研究。采用 SPSS 软件 19.0 进行统计学处理:计量资料,正态分布用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验;非正态分布用四分位表示,组间比较用 Mann-whitney 检验。计数资料用百分率表示,组间比较用卡方检验(Fisher 确切概率法)。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

患者一般临床资料比较(表 1):S 组与 N 组患者性别、年龄、高血糖、高脂血症、心肌梗死及既往 PCI 治疗、脑梗死、颈动脉狭窄、左心室射血分数、左心室舒张末径、手术时间、冠状动脉病变、阻断时间、非体外循环下冠状动脉旁路移植术(OPCABG)比率、术前色素素及血糖水平差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。而两组患者的 FT3、FT4、总 T3(TT3)、总甲状腺素(TT)及 TSH 比较差异有统计学意义($P<0.05$,表 1)。

术后院内结果比较(表 2):S 组与 N 组院内死亡、急性肾损伤、气管切开、血液透析、恶性心律失常、新发脑梗死、心房颤动、心肌梗死等比较差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。红细胞输入率、机械呼吸时间、机械呼吸时间 $>12 \text{ h}$ 率、IABP 置入率等两组差异有统计学意义($P<0.05$,表 2)。对输入红细胞率、IABP 置入及机械辅助呼吸 $>12 \text{ h}$ 率进行单因素和多因素分析发现,输入红细胞率相关单因素分析,输入红细胞率与 S 组相关[比值比(OR)值:1.817, 95% 可信区间(CI):1.105~2.988],而多因素分析两

者不相关 [OR:1.565, 95%CI:0.424~5.573)。IABP 置入相关单因素和多因素分析结果, IABP 置入与 S 组相关 (OR 值分别为 :5.507 及 6.126, 95%CI 分别为 :1.213~24.997 及 1.190~31.537)。机械

辅助呼吸 >12 h 相关单因素和多因素分析结果、机械辅助呼吸 >12 h 率与 S 组相关 (OR 值分别为 :2.286 及 2.361, 95%CI 分别为 :1.163~4.423 及 1.183~4.516)。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	匹配前			匹配后		
	S 组 (n=107)	N 组 (n=1393)	P 值	S 组 (n=104)	N 组 (n=416)	P 值
年龄 (岁)*	64 (57,71)	61 (55,67)	0.002	65 (57, 71)	65 (57, 71)	0.969
性别 (男 / 女, 例)	74/33	1158/235	0.001	74/30	296/120	1.000
左心室射血分数 (%)*	60 (55,63)	60 (55,63)	0.459	58.9±6.1	59.8±5.3	0.378
左心室舒张末径 (mm)*	48 (45,50)	48 (45,51)	0.538	48 (45,50)	48 (45,50)	0.956
高血糖 [例 (%)]	40 (37.4)	366 (26.3)	0.017	40 (38.5)	152 (36.5)	0.734
高脂血症 [例 (%)]	72 (67.3)	799 (57.4)	0.043	71 (68.3)	287 (69.0)	0.906
高血压 [例 (%)]	71 (66.4)	871 (62.5)	0.468	70 (67.3)	286 (68.8)	0.814
术前心肌梗死 [例 (%)]	29 (27.1)	463 (33.2)	0.202	29 (25.9)	112 (26.9)	0.902
病变冠状动脉 (支)*	3 (3, 4)	3 (3, 4)	0.761	3.02±0.78	2.98±0.776	0.955
OPCABG [例 (%)]	85 (79.4)	652 (46.8)	0.214	84 (87.08)	340 (81.73)	0.888
阻断时间 (min)*	55 (33,65)	48 (39,60)	0.515	55 (40,65)	44 (32,60)	0.111
术前脑梗死 [例 (%)]	12 (11.2)	176 (12.6)	0.557	12 (11.5)	54 (13.0)	0.869
术前 PCI 治疗 [例 (%)]	12 (11.2)	197 (14.1)	0.323	12 (11.5)	53 (12.7)	0.869
颈动脉狭窄 [例 (%)]	6 (5.6)	99 (7.1)	0.695	5 (4.8)	20 (4.8)	1.000
术前血红蛋白 (g/L)*	129 (119,139)	134 (124,143)	0.001	131 (121,139)	131 (122,141)	0.551
术前血糖 (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.9±1.7	5.8±1.5	0.762	5.8±1.6	6.6±8.9	0.737
术前血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)*	77 (67,92)	78 (69,89)	0.684	79 (68, 94)	77 (67, 88)	0.278
手术时间 (min, $\bar{x}\pm s$)	193±28	191±39	0.124	192±37	194±42	0.794
FT3 (Pg/ml)*	2.67 (2.39,2.94)	2.89 (2.65,3.11)	0.000	2.70 (2.48, 2.95)	2.85 (2.64, 3.23)	0.000
FT4 (ng/dl)*	1.06 (0.92,1.16)	1.15 (1.05,1.28)	0.000	1.06 (0.92, 1.17)	1.17 (1.05, 1.29)	0.000
TT3 (ng/ml)*	0.99 (0.84,1.10)	1.02 (0.91,1.19)	0.003	0.98 (0.84, 1.08)	1.02 (0.92, 1.21)	0.001
TT ($\mu\text{g/ml}$)*	7.20 (6.10,8.70)	8.2 (7.1,9.4)	0.000	7.20 (6.30, 8.88)	8.30 (7.22, 9.20)	0.000
TSH ($\mu\text{TU/ml}$, $\bar{x}\pm s$)	7.22±2.86	1.98±0.96	0.000	6.70±2.31	1.98±0.89	0.000

注:S 组: 亚临床甲减组;N 组: 甲状腺功能正常组;FT3: 游离甲状腺素 3;FT4: 游离甲状腺素 4;TT4: 总甲状腺素;TSH: 促甲状腺素;PCI: 经皮冠状动脉介入治疗;OPCABG: 非体外循环下冠状动脉旁路移植。* 括号内用四分位表示

表 2 两组术后治疗和并发症比较 [例(%)]

项目	S 组 (n=104)	N 组 (n=416)	P 值
输红细胞	29 (27.9)	73 (16.8)	0.026
IABP	4 (3.8)	3 (0.72)	0.032
血液透析	1 (1.0)	1(0.2)	0.360
气管切开	1 (1.0)	1 (0.2)	0.360
机械辅助呼吸时间 (h, $\bar{x}\pm s$)	23.3±47.9	15.0±5.5	0.000
机械辅助呼吸时间 >12h	93(89.4)	328(78.8)	0.012
新发心房颤动	14 (13.5)	50 (12.0)	0.739
新发脑梗死	-	1(0.2)	1.000
新发心肌梗死	-	2 (0.5)	1.000
恶性心律失常	1 (1.0)	2 (0.5)	0.489
院内死亡	1 (1.0)	0(0)	0.200
急性肾损伤	19 (18.3)	54 (13.0)	0.206

注:S 组: 亚临床甲减组;N 组: 甲状腺功能正常组;IABP: 主动脉内球囊反搏;-: 无

3 讨论

亚临床甲减可引起血脂代谢异常^[5]。Budnevsky 等^[6]研究表明, 与正常人群比较, 亚临床甲减患者低密度脂蛋白-胆固醇及总胆固醇增高, 而高密度脂蛋白-胆固醇降低。另外, 亚临床甲减也可引起血压升高, 尤其是舒张压^[7]。血脂异常及高血压是

冠状动脉粥样硬化的危险因素^[8]。因此亚临床甲减患者易于并发冠状动脉综合征^[9]。

本研究中, IABP 置入率 S 组高于 N 组, 并与亚临床甲减存在相关性。既往研究证明, 亚临床甲减患者舒张、收缩及全心功能下降^[2]、大血管的顺应性^[3]、抗氧化系统功能(如超氧化物歧化酶, 谷胱甘肽)^[10]、心肌 L 型钙通道密度均降低^[11], 使得手术应激时易出现心功能不全。CABG 会导致缺血再灌注损伤, 影响心脏功能。FT3 使心肌细胞下调 P53mRNA, 恢复缺血心肌的 mir-30 α 表达, 降低 Bax 表达, 抑制线粒体膜去极化而保护线粒体功能, 因而具有抗缺血再灌注损伤作用^[12]。IABP 在围术期主要应用于各种原因引起的血液动力学不稳定。本研究中 S 组患者的 FT3 低于 N 组, 术后 IABP 使用率高于 N T 组, 可能与上述机制有关。

本研究结果表明, S 组患者机械呼吸辅助时间长于 N 组。有研究表明机械呼吸辅助时间 >12 h, 患者呼吸机相关并发症发生率增加。本研究以是否机械呼吸辅助时间 >12 h 对机械呼吸辅助时间进行二分法。机械呼吸辅助时间 >12 h 率,S 组高于 N 组,

且与 SCH 存在相关性。Reutors 等^[13] 随机双盲对照研究表明左旋甲状腺素替代治疗 SCH 患者, 6 个月后可改善呼吸肌强度, 间接证明 SCH 患者存在呼吸肌功能降低。另有研究证明, 亚临床甲减患者肺泡的最大氧交换能力下降^[14]。再者, S 组患者的药物代谢可能低于 N 组, 药物残留也是机械呼吸辅助时间延长的原因。

近年来不断有关于 TSH 对凝血功能影响的报道, 但存在争议。Cantürk 等^[15] 认为亚临床甲减患者的血浆 AT3 水平降低而凝血因子 7 及血小板活化抑制因子水平增高, 处于高凝状态。Gullu 等^[16] 认为重度亚临床甲状腺功能低下患者蛋白合成减少, 凝血因子的合成也相对减少, 包括凝血因子 VII、V、IX、X 等合成减少, 从而导致血浆凝血酶原、部分活化凝血酶及血浆凝血酶时间延长。凝血功能异常是增加输入红细胞率的危险因素。本研究输入红细胞率 S 组高于 N 组, 但多因素相关分析未表明与亚临床甲减相关。

基于本两组试验资料, 亚临床甲减与 CABG 后的 IABP 置入率、机械呼吸辅助时间存在相关性。本研究为回顾性, 虽然通过倾向性评分匹配缩小两组基线资料, 仍不能像前瞻性随机对照研究最大消除混杂因素。因此尚需进行大样本、前瞻性、随机对照试验验证本研究结果。

参考文献

- [1] Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid J*, 2007, 17: 1211–1223.
- [2] Ilic S, Tadic M, Ivanovic B, et al. Left and right ventricular structure and function in subclinical hypothyroidism: the effects of one-year levothyroxine treatment. *Med Sci Monit*, 2013, 19: 960–968.
- [3] Masaki M, Komamura K, Goda A, et al. Elevated arterial stiffness and

diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Circ J*, 2014, 78: 1494–1500.

- [4] 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. *中国循环杂志*, 2015, 30: 140–143.
- [5] Nakova VV, Krstevaka B, Bosevski M, et al. Dyslipidemia and hypertension in patients with subclinical hypothyroidism. *Priloz*, 2009, 30: 93–102.
- [6] Budnevsky AV, Kravchenko AY, Drobysheva ES, et al. Subclinical hypothyroidism as a cause of dyslipidemia. *Klinicheskaia Meditsina*, 2015, 93: 13–17.
- [7] Masaki M, Komamura K, Goda A, et al. Elevated arterial stiffness and diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Circ J*, 2014, 78: 1494–500.
- [8] 项志敏, 张叶萍. 代谢综合征. *中国循环杂志*, 2011, 26: 168–169.
- [9] 李文鹏, 李悦. 亚临床甲状腺疾病与心血管疾病. *中国循环杂志*, 2013, 28: 393–395.
- [10] Castro AL, Tavares AV, Campos C, et al. Cardioprotective effects of thyroid hormones in a rat model of myocardial infarction are associated with oxidative stress reduction. *Mol Cell Endocrinol J*, 2014, 391: 22–29.
- [11] Yu Z, Wang T, Xu L, et al. Thyroid hormone increased L-type calcium channel mRNA expression and L-type calcium current of myocytes in rabbits. *Biomed Mater Eng*, 2012, 22: 49–55.
- [12] Forini F, Kusmic C, Nicolini G, et al. Triiodothyronine prevents cardiac ischemia/reperfusion mitochondrial impairment and cell loss by regulating miR30a/p53 axis. *Endocrinol J*, 2014, 155: 4581–4590.
- [13] Reuters VS, Almeida Cde P, Teixeira Pde F, et al. Effects of subclinical hypothyroidism treatment on psychiatric symptoms, muscular complaints, and quality of life. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2012, 56: 128–136.
- [14] Werneck FZ, Coelho EF, De Lima JR, et al. Pulmonary oxygen uptake kinetics during exercise in subclinical hypothyroidism. *Thyroid J*, 2014, 24: 931–938.
- [15] Cantürk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, et al. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid J*, 2003, 13: 971–977.
- [16] Gullu S, Sav H, Kamel N. Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*, 2005, 152: 355–361.

(收稿日期: 2015–12–07)

(编辑: 宁田海)