危重患者血清中 TNF-α 和甲状腺激素水平的变化及临床意义

谢刚银[1],李 强[1],余 琳[2] (1. 重庆市合川区人民医院普通外科,重庆 401520;2. 重庆市合川区卫生突发事件应急办公室,重庆 401520)

[摘 要] **目的** 了解危重患者应激状态下肿瘤坏死因子(TNF-α)和甲状腺激素水平变化规律,并了解各项指标与疾病预后的相关性。**方法** 采用化学免疫分析法和双抗体夹心 ELISA 法分别对 102 例危重患者和 80 例正常健康对照患者的甲状腺激素水平、TNF-α 水平进行测定,对比危重组与正常健康对照组、危重组中 MODS 组与非 MODS 组及危重组中不同预后组间比较。**结果** 危重组TT3、FT4、FT3 水平均较对照组明显降低($P<0.01$),TNF-α 水平较对照组明显升高($P<0.01$),随着病情的加重而上述指标变化更加明显。存活组与死亡组比较,TT3 与 TNF-α 在早期(第 3 ~ 7 天)具有显著性差异($P<0.05$)。MODS 组与非 MODS 组比较,TT3、FT4、FT3、TNF-α 水平具有显著性差异($P<0.05$)。**结论** 危重患者的严重程度与预后,不仅与甲状腺激素水平相关,而且与细胞炎性因子 TNF-α 密切相关,可作为判断危重病患者病情、预后的重要指标。

[关键词] 危重患者;肿瘤坏死因子 α;甲状腺激素

[中图分类号] R459.7 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)02-0146-04

Changes and clinical significance of serum thyroid hormone and TNF-α in severe patients

XIE Gang-yin, LI Qiang, YU Lin (1. Department of General Surgery, Hechuan District People's Hospital, Chongqing 401520; 2. Office of Health Emergency, Hechuan District of Chongqing Health Bureau, Chongqing 401520, China)

Abstract: Objective To explore the changes of thyroid hormone and TNF-α in severe patients which occurring under critical illness and to explore the interrelation of these endocrine factors in order to direct clinical therapy. **Methods** Serum thyroid hormone and TNF-α in 102 severe patients and 80 healthy volunteers were detected by radioimmunoassay and enzymoimmunoassay. The results were analyzed and compared with normal subjects, groups of different prognosis, MODS group and no MODS group. **Results** TT3, FT4, FT3 levels in severe patients were lower than that in normal subjects ($P<0.01$), By contrast, TNF-α level were significantly higher than that of control group ($P<0.01$). As the situation became worse, the above changes were more obvious in severe patients as compared with normal subjects. For TT3 and TNF-α level, the differences in the early stages of the disease (3 ~ 7rd) in the survival group and death group were significant ($P<0.05$). Compared with non-MODS group, TT3, FT4, FT3 and TNF-α changed significantly in MODS group ($P<0.05$). **Conclusion** TNF-α and thyroid hormone levels play important roles in the severe patients. The changes of TNF-α and thyroid hormone levels can be used for severe patients prediction and treatment.

Keywords: severe patients; TNF-α; thyroid hormone

危重患者是指发生呼吸衰竭或其他重要脏器有严重损害的患者。创伤、感染、休克等危重患者往往处于严重的应激状态,引起内分泌代谢紊乱和大量炎症因子释放,导致机体的细胞因子和激素水平发生变化,影响患者的预后[1-2]。肿瘤坏死因子(TNF-α)能够调节炎症反应和免疫反应相关基因,而甲状腺激素水平变化,一直被认为与疾病的严重程度相关[3]。2011 年 7 月至 2013 年 6 月我院 ICU 科收治 102 例危重患者,本文回顾性分析其临床资料,探讨患者 TNF-α、甲状腺激素水平变化与疾病预后的关系。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

研究对象为 2011 年 7 月至 2013 年 6 月我院 ICU 科收治的危重患者。入选标准:①全身炎症反应综合征患者;②A-PACHE-Ⅱ≥8 分。排除标准:①年龄小于 18 岁;②既往有甲状腺功能亢进或低下者,或其他内分泌疾病;③合并免疫系统疾病长期使用糖皮质激素者;④2 个月内未服用影响甲状腺激素水平的药物;⑤妊娠。选择符合标准的病例 102 例,其中男 62 例,女 40 例;年龄 23 ~ 76 岁,平均(56.3 ± 7.8)岁。所患疾病:大手术后肺部感染或呼吸衰竭 52 例,感染性休克 12 例,脑出血 7 例,心力衰竭 11 例,上消化道出血 3 例,各种晚期癌症 14 例,其他 3 例。102 例患者按照是否发生多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)分为 2 组,MODS 组 48 例,男 29 例,女 19 例,平均(55.6 ± 6.7)岁;非 MODS 组

doi:10.11659/jjssx.09E014021

[收稿日期] 2014-12-05 [修回日期] 2014-12-28

54 例,男 33 例,女 21 例,平均(56.8 ± 7.9)岁。MODS 诊断标准参照 1997 年 Fry 诊断标准的综合修订标准[4]。危重患者在研究期间死亡 36 例,存活 66 例,分别单独归为死亡组和存活组。健康体检者 80 例作为对照组,无甲状腺、肾上腺疾病,无心、脑、肾等器质性疾病。

1.2 方法

全部受试者清晨空腹,采肘部静脉血送检。甲状腺激素水平测定采用化学免疫分析法(贝克曼库尔特 ACCESS-2 化学发光免疫分析仪)及配套试剂(海尔施公司),包括血清总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)。TNF-α 检测采用肿瘤坏死因子双抗体夹心 ELISA 法,试剂盒购自美国 TPI Inc 公司,国内分装,操作人员严格按照说明书执行。

1.3 统计学处理

所有数据采用 SPASS 18.0 进行处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 危重组与对照组比较

危重组 TT3、FT4、FT3 水平均较对照组明显降低($P < 0.01$),TNF-α 水平较对照组明显升高($P < 0.01$),TSH 无明显变化,见表 1。

表 1 危重组与正常对照组血清甲状腺激素及血浆 TNF-α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TT3(μg/L)	FT4(ng/L)	FT3(ng/L)	TSH(mIU/L)	TNF-α((pg/mL))
危重病组	102	0.69 ± 0.18*	11.23 ± 2.68*	2.95 ± 0.63*	2.67 ± 0.87	53.02 ± 8.47*
对照组	80	1.42 ± 0.23	13.02 ± 3.08	5.32 ± 0.98	2.79 ± 0.68	27.03 ± 5.68

*:与对照组比较,$P < 0.01$

2.2 MODS 组与非 MODS 组比较

MODS 组 TT3、FT4、FT3 均较非 MODS 组下降($P < 0.01$),MODS 组的 TNF-α 水平较非 MODS 组升高($P < 0.01$),TSH 无明显变化,见表 2。

表 2 MODS 组与非 MODS 组血清甲状腺激素及血浆 TNF-α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TT3(μg/L)	FT4(ng/L)	FT3(ng/L)	TSH(mIU/L)	TNF-α((pg/mL))
MODS 组	54	0.52 ± 0.23*	9.78 ± 3.14*	1.32 ± 0.34*	2.77 ± 0.63	63.87 ± 7.98*
非 MODS 组	48	0.77 ± 0.21	13.54 ± 2.95	2.87 ± 0.73	2.67 ± 0.52	43.02 ± 4.52

*:与非 MODS 组比较,$P < 0.01$

2.3 存活组与死亡组比较

存活组恢复期患者 TT3 逐渐升高,分别与本组第 1 天、第 3 天、第 7 天患者 TT3 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而 TNF-α 则逐渐降低,第 7 天及恢复期与本组第 1 天、第 3 天患者 TNF-α 两两比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。死亡组第 3 天 TT3、TNF-α 与存活组比较,具有显著性差异($P < 0.05$),死亡组第 7 天 TT3、FT4、FT3 较存活组明显降低($P < 0.05$),死亡组第 7 天 TNF-α 较存活组明显升高($P < 0.05$)。死亡组终末期各项指标均较存活组有明显异常($P < 0.05$),见表 3。

表 3 存活组与死亡组血清甲状腺激素及血浆 TNF-α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TT3(μg/L)	FT4(ng/L)	FT3(ng/L)	TSH(mIU/L)	TNF-α((pg/mL))
存活组(n=66)	第 1 天	0.74 ± 0.28	11.05 ± 3.54	2.71 ± 0.48	2.24 ± 0.45	44.21 ± 9.08
	第 3 天	0.86 ± 0.34	12.35 ± 6.59	2.87 ± 0.87	2.82 ± 0.89	52.97 ± 10.32
	第 7 天	0.97 ± 0.46	13.21 ± 5.87	3.02 ± 0.72	2.25 ± 0.78	39.08 ± 8.96*
	恢复期	1.24 ± 0.34*	12.87 ± 1.89	3.74 ± 0.94	2.98 ± 0.48	34.25 ± 9.41*
死亡组(n=36)	第 1 天	0.68 ± 0.23	11.12 ± 2.48	2.64 ± 0.45	2.01 ± 0.79	48.37 ± 15.02
	第 3 天	0.56 ± 0.23#	10.23 ± 3.89	2.58 ± 0.67	2.54 ± 0.68	59.98 ± 12.03#
	第 7 天	0.34 ± 0.17△	10.03 ± 3.07△	2.32 ± 0.46△	1.97 ± 0.63	64.74 ± 13.54△
	终末期	0.24 ± 0.18△	9.01 ± 2.74△	2.16 ± 0.43△	1.42 ± 0.83△	72.34 ± 16.37△

*:与本组其他时间比较,$P < 0.05$;#:与存活组第 1 天和第 3 天比较,$P < 0.05$;△:与存活组同期比较,$P < 0.05$

2.4 相关性分析

TT3、FT3 与 TNF-α 呈负相关($r = -0.51$, $r = -0.58$, $P < 0.01$),其余甲状腺激素水平与 TNF-α 无相关性(图 1)。

3 讨论

危重患者应激状态下,下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴受到影响,导致暂时性的甲状腺功能异常。而临床上

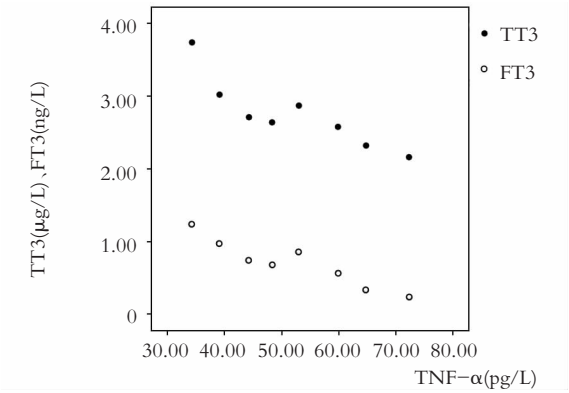


图 1 TT3、FT3 与 TNF-α 的相关性散点图

并无甲状腺疾病,为非甲状腺激素综合征(ESS)[5-6]。ESS 的发生的原因:疾病状态下,下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴功能发生改变,垂体对 T3、T4 反应能力下降;细胞因子 TNF-α 能抑制阻断 TSH 对甲状腺细胞的激发作用;应激状态下,肝脏产生甲状腺球蛋白的能力受到抑制,甲状腺激素与甲状腺结合球蛋白的结合能力受到影响,使 TT3 浓度下降,而 FT3、FT4 不受甲状腺激素结合蛋白的影响,能够直接反映甲状腺功能的状态,且特异性高于血清总 T3,所以也测定 FT3、FT4 水平。血清 T3 参与机体的分解代谢,危重患者机体出现自我保护机制,机体代谢能力下调,故血清 T3 水平下降[7];另外,危重患者机体营养代谢状况较差,甲状腺球蛋白、白蛋白下降,而且 T4 清除速率加快,也可引起 T3、T4 水平下降。危重状态下,患者处于缺氧及脑部神经元等受到损伤,使下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴功能受损,TSH 分泌减少,同时肾上腺皮质系统受到刺激,皮质醇释放及合成增加[8],使得 TSH 释放受到显著抑制,故 TSH 无显著的变化。本研究结果发现,危重组 TT3、FT4、FT3 水平均明显降低,TSH 无明显变化,这与以上研究结果一致。

王显鹤等[9]研究发现危重新生儿血清 T3(0.786 ±0.079) nmol/L,FT3(2.728 ±0.118) nmol/L 均低于正常,病情越重,T3,FT3 值降低越明显。张薇等[10]报告血清 TT3、TT4 水平与心功能分级密切相关,尤其是 TT3(0.79 ±0.02) nmol/L 在心衰危重患者时有不同程度下降,病情严重时可同时伴有 TT4(78.5 ± 20.1)nmol/L水平下降。研究提示甲状腺激素水平可以在一定程度上反映病情的预后,而 TT3 则可以作为早期监测危重患者病情的指标[11-12]。本研究 MODS 组均较非 MODS 组 TT3、FT4、FT3 明显下降,说明甲状腺激素水平反映病情严重程度。存活组患者 TT3、FT4、FT3 水平随着病情的好转逐渐升高,且 TT3 水平具有显著性的升高。死亡组患者 TT3、FT4、FT3 水平随着病情的恶化逐渐降低,提示机体处于严重应激反应过程中,多种因素共同作用阻碍甲状腺激素的合成与释放。

TNF-α 是一种炎症细胞因子,具有广泛的生物活性作用,当单核 - 巨噬细胞为主的网状内皮细胞系统激活时,TNF-α 释放大量增加,诱发全身炎症反应,一旦炎症反应失控,将不可避免地导致 MODS[13-14]。TNF-α 的产生过多往往提示病情危重[15],本研究发现,TSH 在终末期表现为显著性差异,这可能与 TNF-α 抑制阻断 TSH 激发作用相关[16-17]。危重患者 TNF-α 水平明显升高,且随着病情的加重,TNF-α 明显升高,而且预后不良组 TNF-α 明显较存活组升高,说明 TNF-α 对病情转归有重要影响。

总之,危重患者的严重程度与预后,不仅与甲状腺激素水平相关,而且与细胞炎性因子 TNF-α 密切相关,可作为判断危重病患者病情、预后的重要指标。

[参考文献]

[1] Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone[J]. Endocr Rev, 2014, 35(3): 433 - 512.

[2] 凌 云,叶初阳,何松彬. ICU 危重患者甲状腺激素水平监测及预后评估[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(8): 1496 - 1497.

[3] 许 丽,李春盛. 全身炎症反应综合征患者心率变异性及血甲状腺激素和皮质醇变化与预后关系的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(3): 160 - 164.

[4] 邱海波,周韶霞. 多器官功能障碍综合征现代治疗[M]. 北京:人民军医出版社, 2001: 11 - 29.

[5] Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces[J]. Thyroid, 2014, 24(10): 1456 - 1465.

[6] Liu H, Yan W, Xu G. Thyroid hormone replacement for nephrotic syndrome patients with euthyroid sick syndrome: a meta-analysis[J]. Ren Fail, 2014, 36(9): 1360 - 1365.

[7] 李爱林,袁鼎山,黄中伟. 内科危重病患者血清甲状腺激素水平变化临床观察[J]. 临床急诊杂志, 2012, 13(5): 314 - 315.

[8] 龚江锋. 内科危重病患者血清甲状腺激素水平的检测分析[J]. 中国基层医药, 2012, 19(20): 3113 - 3114.

[9] 王显鹤,齐永明. 危重新生儿低 T3 综合征分析[J]. 中国地方病学杂志, 2001, 20(4): 290 - 290.

[10] 张 薇,安彩霞,刘建中. 心力衰竭患者血清 TT3、TT4 临床价值的初步探讨[J]. 山西医科大学学报, 2006, 37(3): 276 - 277

[11] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 第 11 版. 北京:人民卫生出版社, 2001: 1156 - 1157.

[12] Zhang YJ, Zhao W, Zhu MY, et al. Thyroid-stimulating hormone induces the secretion of tumor necrosis factor-α from 3T3-L1 adipocytes via a protein kinase A-dependent pathway[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2013, 121(8): 488 - 493.

[13] Yao J, Liu L, Chen G, et al. Two severe cases of H7N9 pneumonia patients with immunoneuroendocrine axis dysfunction and vitamin D insufficiency[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14: 44. doi: 10.1186/1471 - 2334 - 14 - 44.

[14] Solter M, Katalinić D, Vargek-Solter V, et al. Brain tumor as a prototype of severe brain lesion in patients with "low T3 syndrome"[J]. Acta Clin Croat, 2012, 51(2): 215 - 219.

[15] Aikawa N, Takahashi T, Fujimi S, et al. A phase II study of polyclonal anti-TNF-α(AZD9773) in Japanese patients with severe sepsis and/or septic shock[J]. J Infect Chemother, 2013, 19(5): 931 - 940.

[16] Bishehsari F, Sharma A, Stello K, et al. TNF-alpha gene (TNF-α) variants increase risk for multi-organ dysfunction syndrome (MODS) in acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2012, 12(2): 113 - 118.

[17] Liu MD, Luo P, Wang ZJ, et al. Changes of serum Tau, GFAP, TNF-α and malonaldehyde after blast-related traumatic brain injury[J]. Chin J Traumatol, 2014, 17(6): 317 - 322.

(编辑:左艳芳)

·技术与方法·

兰索拉唑注射液与注射用复方三维 B(Ⅱ)存在配伍禁忌

孙小莉[1],吴 秀[2],刘晓莉[2],李小琴[1],罗 霞[1],冯 欢[1],宋彩萍[1] (1. 第三军医大学新桥医院护理部;2. 第三军医大学新桥医院心血管外科,重庆 400037)

[关键词] 兰索拉唑注射液;注射用复方三维 B(Ⅱ);配伍禁忌
[中图分类号] R472.9 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2015)02-0149-01

目前临床药物使用品种繁多,多种药物加入同一代液体输注也是常见,但有些药物之间存在配伍禁忌,而在《新编药典》里并无说明。如临床观察不慎,不能及时正确处理,极易给患者造成生命威胁,带来不可预设的后果。通过临床验证兰索拉唑注射液与注射用复方三维 B(Ⅱ)同时使用时存在配伍禁忌,现将具体情况报告如下。

1 资料与方法

患者,男,43 岁,系冠脉搭桥术后第 3 天,遵医嘱将兰索拉唑注射液与注射用复方三维 B(Ⅱ)加入 0.9% 生理盐水 100 mL 液体里静脉滴注,在配药间配药时,发现二种药物存在配伍禁忌,立即报告主管医生,科室主任及临床药剂师。兰索拉唑注射液的主要作用是保护胃黏膜,据大量文献报道,兰索拉唑注射液属于苯并咪唑类质子泵抑制剂且不良反应种类较多[1]。注射用复方三维 B(Ⅱ)主要作用是营养神经。

为进一步验证兰索拉唑注射液与注射用复方三维 B(Ⅱ)存在配伍禁忌,将实验分为 2 个步骤:第 1 步,将兰索拉唑注射液与注射用复方三维 B(Ⅱ)加入 0.9% 生理盐水 100 mL 液体中,2 min 后变成灰褐色,5 min 后颜色逐渐加深成深褐色,10 min 后变成暗褐色且有沉淀。第 2 步,将兰索拉唑注射液与注射用复方三维 B(Ⅱ)分别加入 0.9% 生理盐水 100 mL 液体中,前者输注完毕在没有用生理盐水冲管及更换输液器的情况下直接输注注射用复方三维 B(Ⅱ),2 min 后在茂菲氏滴管交汇处发生反应,输液器内的液体成灰褐色且有沉淀。

2 结果

通过 3 次临床实验及临床药师的反复验证,最后确定注射用兰索拉唑注射液与注射用复方三维 B(Ⅱ)存在配伍禁忌,不能同时使用。

3 讨论

随着医疗水平的飞速发展,许多新药不断涌现,它们是否配伍大多尚未报到[2]。心血管外科手术大,创伤大,术后针对患者的病情使用不同药物给予辅助治疗也是常见,但目前临床药物种类繁多,很多药物存在配伍禁忌,需要临床医护及药师的共同努力来保障患者的就医过程。通过临床反复试验及验证,注射用兰索拉唑注射液与注射用复方三维 B(Ⅱ)存在配伍禁忌,在临床使用过程中应分别配置,间隔输注,且间隔时间不少于 20 min。如果患者在治疗过程中只有兰索拉唑注射液与注射用复方三维 B(Ⅱ)二组液体,那么输完兰索拉唑注射液后需更换输液器,然后输注 0.9% 生理盐水注射液 30 ~ 50 mL 后再输注注射用复方三维 B(Ⅱ)以避免配伍禁忌的发生,确保用药安全及患者的安全。

[参考文献]

[1] 卜艳丽,姜玉华,李成建. 兰索拉唑不良反应文献概述[J]. 中国药物滥用防治杂志,2014,20(1):55 - 56.

[2] 李彩风,杨淑霞,张国计. 兰索拉唑注射液与维生素 B6 存在配伍禁忌[J]. 湖南中医药大学学报,2014,34(2):53.

(编辑:魏 源)

doi:10.11659/jjssx.08E014010
[收稿日期] 2014-08-19 [修回日期] 2014-09-03