

文章编号 1006-8147(2016)01-0021-03

论著

慢性心力衰竭患者甲状腺激素水平与认知功能的相关性研究

牛伟华,李广平

(天津医科大学第二医院心脏科,天津 300211)

摘要 目的:探讨慢性心力衰竭(CHF)患者甲状腺激素(TH)水平与认知功能的关系。方法:便利抽取 181 例 CHF 患者,记录年龄、性别、文化程度、心衰病因、心衰病程等一般资料,测定空腹 TH 水平,采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估认知功能。根据 MoCA 评分将 CHF 患者分为认知功能障碍组(MoCA 评分 <26 分)与认知功能正常组(MoCA 评分 ≥ 26 分),比较两组间 TH 水平的差异,同时探讨 CHF 患者 TH 与认知功能之间的关系。结果:CHF 患者的认知功能总分为(24.99 \pm 2.81)分。认知功能障碍组比认知功能正常组血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平低,差异有统计学意义($P<0.05$)。相关分析显示:CHF 患者 FT3 与认知功能总分、视空间与执行能力、注意力、定向得分呈正相关($P<0.05$);血清游离甲状腺素(FT4)与视空间与执行能力得分呈正相关($P<0.05$)。结论:CHF 患者 FT3 水平的降低与认知功能障碍之间存在一定的相关性。

关键词 心力衰竭;甲状腺激素;认知功能

中图分类号 R541.6

文献标志码 A

Correlation between thyroid hormone and cognitive function in hospitalized patients with chronic heart failure

NIU Wei-hua, LI Guang-ping

(Department of Cardiology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To investigate the relationship between thyroid hormone and cognitive function in hospitalized patients with chronic heart failure (CHF). **Methods:** A convenience sample of 181 hospitalized patients with CHF was selected to assess cognitive function using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). The levels of free three iodine thyroid original acid (FT3), free thyroxine (FT4) and thyroid stimulating hormone (TSH) were measured by chemical radiation immune method. The baseline clinical data were detected, including age, sex, education level, the cause of heart failed, and the course of disease. According to the MoCA scores, CHF patients were divided into normal cognitive function group and abnormal cognitive function group, respectively. The levels of TH between two groups were compared, and the relationship between TH and cognitive function was evaluated. **Results:** The total scores of cognitive function in patients with CHF were (24.99 \pm 2.81) points. The levels of FT3 in patients with cognitive impairment were lower than those with normal cognitive function ($P<0.05$). The level of FT3 was positively associated with the score of cognitive function and cognitive domains of visuospatial/executive function, attention and orientation. The level of FT4 was positively correlated with the score of cognitive domain of visuospatial/executive function. **Conclusion:** The decline of FT3 is associated with cognitive impairment in patients with CHF.

Key words heart failure; thyroid hormone; cognitive function

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)亦称慢性充血性心力衰竭,是各种心脏疾病的严重阶段,具有发病率高、再入院率高、病死率高等特点^[1]。国外研究显示大约 30%~80%的 CHF 患者存在认知功能障碍^[2-3],而认知功能障碍又增加了 CHF 患者反复住院、出现痴呆、残疾、自理能力下降、死亡等的风险^[4]。近年来,尽管对于 CHF 患者认知功能障碍影响因素的研究取得了很大进展,但有关 CHF 患者甲状腺激素与认知功能之间关系的研究较为少见。因此,本研究旨在探讨 CHF 患者甲状腺激素水平与认

知功能的关系,为进一步研究 CHF 患者认知障碍的病生理机制奠定基础,为改善 CHF 患者的认知功能提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采用便利抽样的方法选取 2014 年 10 月-2015 年 7 月在天津市某三级甲等医院心血管内科住院的 CHF 患者 181 例,年龄 45~85 岁,平均(66.22 \pm 10.71)岁。其中男性 113 例(62.4%),女性 68 例(37.6%)。文化程度:小学及以下 51 例(28.2%),初中 49 例(27.1%),高中/中专/技校 62 例(34.3%),大专及以上 19 例(10.5%)。原发病:瓣膜病 19 例(10.5%),冠心病 106 例(58.6%),高血压 19 例

作者简介 牛伟华(1988-),男,硕士在读,研究方向:心血管内科;通信作者:李广平, E-mail: tjcardiol@126.com。

(10.5%), 心肌病 23 例(12.7%), 其他 14 例(7.7%)。纽约心脏病学会(New York Heart Disease Association, NYHA)心功能分级: II 级 34 例(18.8%), III 级 101 例(55.8%), IV 级 46 例(25.4%)。左心室射血分数 LVEF 值为 $(37.71 \pm 12.38)\%$ 。病程: <1 年 98 例(54.1%), 1~5 年 70 例(38.7%), >5 年 13 例(7.2%)。BMI 为 $(25.05 \pm 4.54) \text{kg/m}^2$ 。合并症: 糖尿病史 77 例(42.5%), 心房颤动史 69 例(38.1%)。纳入标准: (1) 符合我国 2014 心力衰竭诊断标准^[1]; (2) NYHA 心功能分级 II~IV 级; (3) 年龄 ≥ 45 岁; (4) 病情控制平稳, 自愿参与本研究。排除标准: (1) 既往有垂体和肾上腺皮质相关性疾病史、甲状腺疾病史、甲状腺功能异常、服用甲状腺素及皮质类固醇激素史; (2) 入选前 3 个月内急性心肌梗死病史; (3) 既往有脑卒中、脑外伤等病史; (4) 合并严重肝肾功能障碍、恶性肿瘤及慢性消耗性疾病等; (5) 既往有焦虑、抑郁、痴呆等神经精神疾病史或正在服用抗精神类药物; (6) 语言表达、视力、听力严重障碍。

1.2 研究方法

1.2.1 一般情况 记录患者的性别、年龄、文化程度、心衰病因、病程、NYHA 分级、LVEF 值、糖尿病病史以及房颤病史等相关病史。

1.2.2 认知功能评估 采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评估患者的认知功能。该量表由加拿大 Nasreddine 等^[2]根据临床经验并参考简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)而制订, 包括视空间与执行功能、命名、记忆、注意、语言、抽象、延迟回忆和定向 8 个认知领域, 共 12 个条目, 满分 30 分, 如患者受教育年限 ≤ 12 年则在总分基础上加 1 分, ≥ 26 分为认知功能正常, <26 分为认知功能障碍。认知功能评估前, 由神经内科具有丰富临床经验的医生对研究者进行 MoCA 量表使用的规范化培训。患者按 MoCA 结果分为认知障碍组(MoCA < 26 分)和认知正常组(MoCA ≥ 26 分)。

1.2.3 血清甲状腺相关激素测定 于患者入院次日清晨空腹抽取外周静脉血, 采用放射免疫法测定所有患者血清甲状腺相关激素: 游离三碘甲状腺原氨酸(FT3, 正常参考值 3.5~6.5 pmol/L)、游离甲状腺素(FT4, 正常参考值 11.5~23.5 pmol/L)、促甲状腺素(TSH, 正常参考值 0.3~5.0 mIU/L)。

1.3 统计学方法 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ (正态分布资料) 或中位数及四分位数间距(偏态分布资料)表示; 计数资料以频数、百分比表示。组间比较采用两独立样本 *t* 检验(正态分布资料)或秩和检验(偏态分布

资料)。甲状腺激素与认知功能之间的相关性分析采用 Person(正态分布资料)或 Spearman(偏态分布资料)相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHF 患者 FT3、FT4、TSH 及认知功能水平 本组患者 FT3 为 $(3.88 \pm 0.85) \text{pmol/L}$, FT4 为 $(17.10 \pm 3.01) \text{pmol/L}$ 。因 TSH 水平不符合正态分布, 用中位数、四分位数间距进行描述, 中位数为 1.89 mIU/L, 四位数间距为 2.14 mIU/L。本组患者认知功能总分为 16~30 分, 平均 (24.99 ± 2.81) 分。其中, 100 例(55.2%) 认知功能障碍(MoCA 评分 < 26 分), 81 例(44.8%) 认知功能正常(MoCA 评分 ≥ 26 分)。在 MoCA 各维度中, 延迟记忆维度得满分的人数最少(14 例), 语言和命名维度得满分的人数最多(均为 180 例), 见表 1。

表 1 CHF 患者认知功能及各维度得分情况($n=181$)

Tab 1 The score of cognitive function and each cognitive domains in patients with chronic heart failure

维度	评分范围	得分范围	满分[例数(%)]
延迟记忆	0~5	0~5	14(7.7)
视空间与执行功能	0~5	2~5	40(22.1)
抽象	0~2	0~2	52(28.1)
注意力	0~6	2~6	81(44.8)
定向	0~6	3~6	88(48.6)
命名	0~3	2~3	180(99.4)
语言	0~3	2~3	180(99.4)
总分	0~30	16~30	4(2.2)

2.2 CHF 患者认知功能正常组与认知功能障碍组 FT3、FT4 及 TSH 水平比较 两组间 FT3、FT4 及 TSH 值经 Kohnogorov-Smirnov 检验, 前两者服从正态分布, 采用两独立样本 *t* 检验; 后者服从偏态分布, 故采用 Wilcoxon 秩和检验。结果显示, 认知功能障碍组的 FT3 水平低于认知功能正常组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 认知功能正常组与认知功能障碍组甲状腺激素水平的比较

Tab 2 Comparison of the level of thyroid hormone in patients between normal and abnormal cognitive function

组别	FT3/(pmol/L)	FT4/(pmol/L)	TSH/(mIU/L)
认知功能正常组	4.05±0.77	17.35±2.90	5.00±15.79
认知功能障碍组	3.74±0.90	16.90±3.10	2.62±2.50
<i>t/Z</i>	-2.45	-0.99	-0.23
<i>P</i>	0.02	0.33	0.82

2.3 CHF 患者 FT3、FT4、TSH 水平与认知功能的相关性分析 将 FT3、FT4、TSH 水平与认知功能各维度进行 Person 或 Spearman 相关分析, 结果显示,

FT3 与认知功能总分、视空间与执行能力、注意力、定向得分呈正相关 ($P<0.05$);FT4 与视空间与执行能力得分呈正相关($P<0.05$),见表 3。

表 3 CHF 患者甲状腺激素与认知功能的相关性分析($n=181$)

Tab 3 Correlation analysis of thyroid hormone and cognitive function in patients with chronic heart failure

维度	FT3	FT4	TSH
认知功能总分	0.298**	0.114	0.068
视空间与执行功能	0.232**	0.173*	0.054
命名	0.113	-0.077	0.123
注意力	0.305**	0.127	0.027
语言	0.050	-0.071	-0.073
抽象	0.136	0.083	-0.025
延迟记忆	0.072	-0.087	0.088
定向	0.216**	-0.017	0.069

* $P<0.05$,** $P<0.01$

3 讨论

本研究结果显示,55.2%的 CHF 患者存在认知功能障碍,这与卜晓佳等^[6]的研究结果不同,分析原因可能与本研究对象年龄偏大有关。本研究中 CHF 患者认知功能损伤主要表现在延迟记忆和视空间与执行能力维度,这与 Gallagher 等^[7]的研究结果一致。大量研究表明合并认知功能障碍的 CHF 患者预后不佳^[8-9],因此,早期识别 CHF 患者的认知功能障碍,并对其优先实施针对性的干预措施,对改善其预后至关重要。

CHF 是各种心脏疾病的终末阶段,主要表现为血流动力学的改变和神经内分泌系统的过度激活,其中包括甲状腺激素的改变。近年来研究表明,心力衰竭患者常伴有正常甲状腺功能病态综合征(euthyroid sick syndrome,ESS),主要表现为低 T3 综合征,即体内 T3 水平,特别是 FT3 水平下降,而 TSH 及 T4 水平无明显变化^[10]。而甲状腺激素对中枢神经系统的发育成熟及正常功能的维持具有重要作用。国内外研究显示,甲状腺激素水平的改变会影响认知功能。Prinz 等^[11]的研究显示健康老年人血浆甲状腺激素水平与总体认知功能成正相关。张凤^[12]发现 FT3 水平的降低是急性脑梗死后患者认知功能下降的重要影响因素。这提示 CHF 患者甲状腺激素水平的改变也可能影响其认知功能。

本研究结果显示 CHF 患者 FT3 水平与认知功能呈正相关,即 FT3 水平低的 CHF 患者认知功能较差。分析原因可能为:(1)当血清中 FT3 水平降低时,心室收缩及舒张功能下降,外周循环阻力增加^[13],同时由于 TH 明显降低时,受体结合点与甲状

腺激素分布异常,造成组织摄取甲状腺激素增加,导致细胞水平的甲亢反应,耗氧量增多^[14],共同导致 CHF 患者心衰加重,心输出量进一步下降,而心输出量的下降导致脑灌注不足和脑血氧不足^[15],这是心衰患者出现认知功能障碍的重要发病机制之一。(2)甲状腺激素也可能通过影响脑内多种神经递质、参与脑部能量代谢、影响脑部血流等导致 CHF 患者的认知功能下降^[12]。

本研究存在以下不足:(1)认知功能的评估不是由神经科和心理科医生进行的神经认知测试。(2)甲状腺激素仅包括 FT3、FT4、TSH,虽然 FT3、FT4 是甲状腺激素的生理活性成分,能真实地反映甲状腺功能状态,敏感性和特异性高,但同时检测 T3、T4 可使研究更为全面。未来的研究应深入探讨甲状腺激素在 CHF 患者认知功能障碍中的作用。与此同时,既往研究显示适当补充甲状腺激素可改善 CHF 患者的症状及预后,适当补充甲状腺激素是否也改善其认知功能有待进一步研究。

综上所述,本研究结果显示 CHF 患者的 FT3 水平与认知功能呈正相关,即 FT3 水平低的 CHF 患者认知功能较差。因而,临床上动态监测 CHF 患者甲状腺激素水平改变并给予早期干预,对改善其认知功能有一定意义。

参考文献:

- [1] 中华医学会心血管病学分会;中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J].中国心血管病杂志,2014,42(24):98
- [2] Pressler S J, Subramanian U, Kareken D, et al. Cognitive deficits in chronic heart failure[J]. Nurs Res, 2010,59(2):127
- [3] Davis K K, Allen J K. Identifying cognitive impairment in heart failure: a review of screening measures[J]. Heart Lung, 2013,42(2):92
- [4] Harkness K, Heckman G A, Mckelvie R S. The older patient with heart failure: high risk for frailty and cognitive impairment [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2012,10(6):779
- [5] Nasreddine Z S, Phillips N A, Bédirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005,53(4):695
- [6] 卜晓佳,吕蓉,季诗明,等.慢性心力衰竭患者认知功能状况及其影响因素的调查分析[J].中华心血管病杂志,2014,42(9):736
- [7] Gallagher R, Sullivan A, Burke R, et al. Mild cognitive impairment, screening, and patient perceptions in heart failure patients[J]. J Card Fail, 2013,19(9):641
- [8] Huijts M, van Oostenbrugge R J, Duits A, et al. Cognitive impairment in heart failure: results from the trial of In tensified versus standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF) randomized trial[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(6):699
- [9] Dodson J A, Truong T T, Towle V R, et al. Cognitive impairment in older adults with heart failure: prevalence, documentation, and

(下转第 27 页)

MCH、HCT 较化疗前显著上升($P<0.05$),中医症状评分逐渐降低;化疗后试验组 RBC、Hb、HCT 均高于对照组,具有统计学意义($P<0.05$)。不良反应方面,试验组出现不良反应概率较对照组减低,具有统计学意义^[6]。张荻等^[7]对 92 例癌性贫血患者随机分组,接受复方阿胶浆治疗患者的 Hb 治疗前后差值优于对照组($P<0.05$),中医临床症状及 KPS 评分改善情况也优于对照组($P<0.05$)。李潇等^[8]也证实复方阿胶浆可促进化疗后肿瘤患者的红细胞及血红蛋白的恢复。

本研究未显示出复方阿胶浆对化疗后白细胞减少的改善作用。顾雨芳等^[9]将 99 例胃癌患者随机分为治疗组与对照组,使用复方阿胶浆治疗,连续服用 1 个化疗周期。结果显示:化疗后第 7 天及第 2 周期化疗前 1 天,两组白细胞计数及 KPS 评分均有显著性差异($P<0.05$),表现出升白作用。该药对白细胞计数的影响仍需大样本随机研究加以证实。

复方阿胶浆在促进骨髓造血的同时,还可改善患者生活质量。一项针对于缓解肿瘤患者癌性疲乏的研究显示:除了血象指标上升外,治疗组治疗前后癌性疲乏及 KPS 评分优于对照组,具有统计学意义($P<0.05$)^[10]。在本研究中,治疗组癌性疲乏发生率较对照组明显减低(32.3% vs 86.7%),与上述研究一致。

此外,一些研究还发现阿胶对于免疫系统也有改善作用。郑筱祥等^[12]的体外实验观察到东阿阿胶可以促进癌症放疗病人的淋巴细胞增殖,增加 T/NK 细胞数量,促使免疫细胞活化^[11]。另一项研究也显示,阿胶能够提高小鼠的免疫功能,促进 T 淋巴细胞活化,促进抗体生成^[12],这一定程度上也改善了患者的体质。最近,部分研究还报道阿胶具有一定

的肿瘤抑制效应,与化疗联合起到了增效减毒的作用^[13-14]。

总之,复方阿胶浆在肿瘤治疗中表现出的多方面功能,为癌症辅助治疗提供了新的选择。本研究也证实复方阿胶浆可缓解化疗后骨髓抑制,改善患者生活质量,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 刘杰,李忠,侯丽,等.对癌性贫血的中医用药思路探讨[J].中国中医基础医学杂志,2006(1):53
- [2] 朱海芳,海娟,张路,等.复方阿胶浆药理作用研究进展[J].中国药物评价,2013(3):135
- [3] 陈慧慧,尤金花,田守生,等.复方阿胶浆药理及临床研究概况[J].中国中药杂志,2012(20):3021
- [4] 毛跟年,郭倩,瞿建波,等.阿胶化学成分及药理作用研究进展[J].中国畜牧兽医文摘,2010(6):56
- [5] 高景会,王蕊,范锋.阿胶现代研究进展[J].中国药事,2011,25(4):396
- [6] 何佩珊.复方阿胶浆治疗肿瘤化疗相关性贫血临床研究[D].北京:北京中医药大学,2010.
- [7] 张荻,侯丽,孙韬,等.复方阿胶浆改善化疗相关性贫血的临床研究[J].北京中医药大学学报(中医临床版),2012,19(3):15
- [8] 李潇,陈信义,侯丽,等.复方阿胶浆治疗癌性贫血的临床研究[J].北京中医药大学学报(中医临床版),2013,20(6):27
- [9] 顾雨芳,张映城,施俊,等.复方阿胶浆对化疗患者外周血象保护作用的临床观察[J].中国中医药信息杂志,2012(8):69
- [10] 李娜,陈信义,李潇,等.复方阿胶浆治疗癌性贫血的临床观察[J].中华中医药杂志,2013(2):565
- [11] 郑筱祥,李小龙,王彦刘,等.东阿阿胶对体外培养的癌症放疗病人外周血淋巴细胞的影响[J].中国现代应用药学,2005(4):267
- [12] 李志,陈壁锋,黄俊明,等.阿胶口服液对小鼠细胞免疫和体液免疫功能的影响[J].中国卫生检验杂志,2008(7):1426
- [13] 栗敏,马洪宇,沈继朵,等.复方阿胶浆对 H22 肝癌荷瘤小鼠 5-FU 化疗的增效减毒作用[J].中国实验方剂学杂志,2012(20):216
- [14] 张宇航,李要轩,李雁.复方阿胶浆对恶性肿瘤化疗增效减毒的临床研究[J].中国医药导报,2010(17):38

(2015-07-09 收稿)

(上接第 23 页)

impact on outcomes[J]. Am J Med, 2013,126(2):120

- [10] 高淑芳. 不同疾病引起的慢性心力衰竭患者甲状腺激素改变的临床意义[D].大连:大连医科大学,2012
- [11] Prinz P N, Scanlan J M, Vitaliano P P, et al. Thyroid hormones: positive relationships with cognition in healthy, euthyroid older men [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1999,54(3):M111
- [12] 张凤. 急性脑梗死后认知障碍与血清甲状腺激素水平的关系研

究[D].济南:山东大学,2010

- [13] 周佳敏. 慢性心力衰竭患者血清甲状腺激素水平变化特点以及伴有 ESS 患者的相关临床研究[D].南昌:南昌大学医学院,2013
- [14] 刘肖林,丁国锋,闫晓红,等. 甲状腺激素水平对老年 CHF 患者病情及预后影响的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2008,18(9):1267
- [15] 边红. 慢性心功能衰竭与认知障碍[J]. 中华老年医学杂志, 2014,33(5):565

(2015-08-19 收稿)