

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.15.012

抗甲状腺过氧化物酶抗体水平与缺血性卒中患者颅内大动脉狭窄 发生和短期转归的关系*

张 丹 刘翠梅 徐志强 冷翠花 杨伶俐[△]

(苏州大学附属第二医院 江苏 苏州 215000)

摘要 目的:探讨急性缺血性卒中患者血清抗甲状腺过氧化物酶抗体水平与患者颅内大动脉血管有无狭窄和短期转归的关系。**方法:**回顾性分析 225 例急性缺血性卒中患者的临床资料,根据颅脑 MRA、颅脑 CTA 及 DSA 结果,将卒中患者分为颅内大动脉分为血管狭窄组(n=146)和非狭窄组(n=79),并将狭窄组按狭窄程度分为 1-6 组,每组代表一个等级。在入院 24 h 内检测血清抗甲状腺过氧化物酶抗体、同型半胱氨酸、C-反应蛋白、尿酸、甲功、血脂、血糖等生化指标,入院当天采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评定神经功能缺损情况。在出院时或发病后 14 d,采用改良 Rankin 量表(mRS)评估临床转归。**结果:**颅内大动脉血管狭窄组血清抗甲状腺过氧化物酶抗体水平显著高于非狭窄组($P<0.01$)。血清抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)[优势比(odds ratio, OR)1.003, 95%可信区间(confidence interval, CI)(1.001~1.005); $P<0.05$]水平升高是脑梗死患者血管狭窄的独立危险因素。入院时血清抗甲状腺过氧化物酶抗体水平升高与短期转归不良有关 ($P<0.01$),但校正其他混杂因素后丧失统计学意义(OR: 0.998, 95% CI: 0.993~1.002; $P>0.05$)。**结论:**急性缺血性卒中患者血清抗甲状腺过氧化物酶抗体水平是脑梗死患者血管狭窄的独立危险因素,但与血管狭窄组狭窄程度及短期转归无关。

关键词:卒中;脑缺血;抗甲状腺过氧化物酶抗体;颅内大动脉脉狭窄

中图分类号:R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)15-2847-06

The Relationship between Serum Level of Anti-thyroid Peroxidase Antibody and the Intracranial Large Artery Stenosis and Short-term Outcome of Patients with Acute Ischemic Stroke*

ZHANG Dan, LIU Cui-mei, XU Zhi-qiang, LENG Cui-hua, YANG Ling-li[△]

(Second Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 251000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum level of anti -thyroid peroxidase anti-body and patients with intracranial large artery stenosis and the short-term outcome in patients with acute ischemic stroke. **Methods:** A retrospective consecutive 225 patients with acute ischemic stroke were enrolled according to the clinical data of brain MRA and brain CTA and DSA results, the patients were divided into intracranial large artery stenosis group (ILAS) (n=146) and non stenosis group (non-ILAS) (n=79). The stenosis group was divided into 1-6 group according to the degree of stenosis, each group represents one grade. The biochemical indicators, such as serum anti- thyroid peroxidase anti-body, homocysteine, C- reactive protein, uric acid, thyroid function, and blood glucose were measured with 24 h after admission. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to assess the neurological deficits on the day of admission. The NIHSS score <8 was defined as mild stroke and ≥ 8 was defined as moderate to severe stroke. At discharge or 14 d after onset, the modified Rankin Scale (mRS) was used to evaluate the clinical outcomes, 0-2 was defined as good outcome and >2 was defined as poor outcome. **Results:** The levels of serum anti -thyroid peroxidase anti-body in the intracranial large artery stenosis group were significantly higher than those in the none stenosis group ($P<0.01$). Multivariate logistic regression analysis showed that elevated levels of serum anti -thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab) [odds ratio (odds ratio OR) 1.003, 95% confidence interval (confidence, interval, CI) (1.001 ~ 1.005); $P<0.05$] was an independent risk factor of the intracranial large artery stenosis group(ILAS). Univariate analysis showed that admission serum anti -thyroid peroxidase anti-body levels were associated with short-term outcome ($P<0.01$), but after adjustment for other confounding factors, there was no statistical significance (OR: 0.998, 95% CI: 0.993~1.002, $P>0.05$). **Conclusions:** The serum anti -thyroid peroxidase anti-body was an independent risk factor in acute ischemic stroke patients with intracranial large artery stenosis, but it was not associated with short-term outcome.

Key words: Stroke; Brain Ischemia; Anti- thyroid peroxidase anti-body; Intracranial large artery stenosis

Chinese Library Classification(CLC): R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)15-2847-06

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81200893)

作者简介:张丹(1989-),女,硕士研究生,主要研究方向:脑血管疾病, E-mail: danny12303@163.com

[△] 通讯作者:杨伶俐(1983-),女,副主任医师,主要研究方向:脑血管疾病, E-mail: lingliyang0000@126.com, 电话: 13771903656

(收稿日期:2016-12-11 接受日期:2016-12-28)

前言

脑卒中(ischemic stroke)是神经内科最常见的疾病,是发达国家及发展中国家死亡的重要原因^[1],而动脉粥样硬化血栓形成是脑卒中的主要原因之一。既往研究证实甲亢和烟雾病(moyamoya disease, MMD)与颅内血管狭窄相关性疾病有关。近年来,一些研究显示甲状腺自身抗体和脑血管疾病的发生有关^[2],甲状腺相关的免疫机制可能与烟雾病及脑血管疾病相关。Min Lou 发现甲状腺功能正常的 MMD 患者抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)的水平升高^[3]。因此,本研究回顾了缺血性卒中患者血管狭窄及抗甲状腺过氧化物酶抗体等临床资料,旨在探讨急性缺血性卒中患者血清抗甲状腺过氧化物酶抗体水平与患者颅内大动脉血管有无狭窄及狭窄程度和短期转归的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入 2014 年 2 月至 2016 年 2 月在苏州大学附属第二医院神经内科就诊的缺血性卒中患者。纳入标准:1)缺血性卒中符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议通过的脑血管病诊断标准,并且经颅脑 CT 或 MRI 证实;2)起病到诊断为 7 天之内;3)有完善详细的临床资料。排除标准:1)年龄 <18 岁、有严重的心、肝、肾、血液系统疾病患者;2)1 个月内有使用糖皮质激素、免疫抑制剂病史;3)既往甲亢病史,或者入院后被诊断为甲亢。本研究经过医院伦理委员会批准。

研究共纳入 256 例急性缺血性脑卒中患者,排除 7 例梗死后出血、6 例不能配合 MRA 或者 CTA 检查及 5 例免疫性或感染性重症患者、7 例患有甲状腺疾病患者,最终纳入 225 名患者进行统计分析。其中,男性 139 例,女性 86 例,年龄(57 ± 15)岁,无血管狭窄 79 例(35.1%),有血管狭窄 146 例(64.9%),转归良好 194 例(86.2%),转归不良组 31 例(13.8%)。

1.2 临床资料收集

依据纳入和排除标准,采用统一的表格记录入组患者的一般信息和临床相关资料,包括年龄、性别、血管危险因素,美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)评分、跟进改良 Rankin 量表评分、影像学检查等情况。所有患者在入院后 48 h 内清晨空腹状态下抽取上肢静脉血测定血清 TSH、FT3、FT4、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)、甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)、测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血清同型半胱氨酸(homocystine, Hcy),操作按说明书。正常参考范围:FT3:2.38-4.34 pg/mL、FT4:0.9-1.76 ng/dL、TSH:0.5-5.4 u-IU/mL、TPO-Ab: <60 U/mL 或者 <9 IU/ML、TG-Ab: <1.22 IU/ML、TG <1.7 mmol/L、HDL-C >0.9 mmol/L、LDL-C <3.1 mmol/L、Hcy <5~15 μmol/L。

高血压根据 JNC-7 指南诊断;糖尿病定义为具有糖尿病史或空腹血糖 >7.0 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 >11.1 mmol/L;高脂血症定义为既往存在高脂血症病史或正在接受饮食和降脂药物治疗,或血清血脂水平达到以下标准:TC>5.69 mmol/L、

TG>1.7 mmol/L、HDL-C<0.9 mmol/L 或 LDL-C>3.1 mmol/L;高同型半胱氨酸血症定义为 Hcy>15 μmol/L。

1.3 影像学检查

由两位神经内科医生分别读片,这两位医生读片时并不知道患者的其他临床资料。若结果有异议,则再一起读片决定。被评估的颅内血管包括:颈内动脉末端、大脑中动脉、大脑前动脉、椎动脉颅内段以及基底动脉。因为患者选择评估血管的方法不同,包括 CTA、MRA 及 DSA,所以我们选择性的参照了以往血管狭窄的评分方法^[4-7]。颅内大动脉狭窄程度的分级 0 分:颅内大动脉狭窄 ≤ 50%;1 分:颅内大动脉狭窄在 50%-99%;2 分:任一颅内大动脉闭塞。然后将每位患者每根被评估血管狭窄程度得分相加,即为该患者颅内血管狭窄得分。将 0 分患者记为:无血管狭窄组;大于 0 分患者记为:血管狭窄组,0-6 分,每一分为一个等级。在我们的资料收集,不管是否为责任血管,存在上述颅内大动脉狭窄的患者均纳入研究中。

1.4 病情严重程度和转归评价标准

采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)在患者入院当天及发病 2 周后评定神经功能缺损情况,NIHSS 评分 <8 分定义为轻度卒中,≥ 8 分定义为中重度卒中。在出院时或发病后 14 d 采用改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)评估临床转归,0~2 分定义为转归良好,>2 分定义为转归不良。

由 1 名经过培训的神经内科医生对患者进行随访并详细记录改良 Rankin 量表评分。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计学软件进行资料的统计学处理。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料用中位数及四分位数表示,组间比较采用秩和检验。计数资料频数和百分率表示,比较二分类变量时使用 Fisher 精确检验,组间比较采用 χ^2 检验。应用 Logistic 多元回归分析评价抗甲状腺过氧化物酶抗体水平与脑梗死患者血管狭窄之间的关系,并计算优势比(odds ratio, OR)和 95%可信区间(confidence interval, CI)。P<0.05 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 缺血性卒中患者颅内大动脉狭窄组和非狭窄组的人口统计学和临床资料比较

对急性缺血性卒中患者颅内大动脉狭窄组和非狭窄组的人口统计学和临床资料进行单因素 logistic 比较显示颅内大动脉血管狭窄组血清抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)水平显著高于非狭窄组(P<0.01);颅内大动脉血管狭窄组血清尿酸水平显著高于非狭窄组(P<0.01);颅内大动脉血管狭窄组 NISS 评分显著高于非狭窄组(P<0.01);颅内大动脉血管狭窄组 mRS 评分显著高于非狭窄组(P<0.01)(P 均<0.05)(表 1)。

2.2 血清抗甲状腺过氧化物酶抗体水平与颅内大动脉狭窄的相关性

将表 1 颅内大动脉狭窄组(ILAS)和非狭窄组(non-ILAS)的人口统计学和临床资料进行比较,在矫正同型半胱氨酸、C-反应蛋白、TSH 受体抗体(TRAb)、尿酸、NISS 评分、卒中程度后

进行多变量 logistic 回归分析,结果显示血清抗甲状腺过氧化物酶抗体水平为颅内大动脉狭窄的独立危险因素。(表 2)。

表 1 急性缺血性卒中颅内动脉血管狭窄组和非狭窄组的人口统计学和临床资料比较

Table 1 Comparison of the demographic and clinical data of patients between intracranial large artery stenosis group (ILAS) and none stenosis group (non-ILAS)

Variable	non-ILAS(n=79)	ILAS(n=146)	P value
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	57.67 $\pm$ 15.65	57.01 $\pm$ 16.19	0.769
Male(n,%)	56(70.89)	83(56.85)	0.183
Hypertension(n,%)	44(55.70)	89(60.96)	0.479
Hyperlipoidemia(n,%)	19(24.05)	50(34.25)	0.131
Diabetes(n,%)	13(16.46)	19(13.01)	0.550
Atrial fibrillation(n,%)	8(10.01)	11(7.53)	0.616
FT3(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	3.40 $\pm$ 1.71	3.63 $\pm$ 3.34	0.566
FT4(ng/dl, $\bar{x} \pm s$)	1.51 $\pm$ 1.27	1.35 $\pm$ 1.19	0.351
TSH(uIU/ml, $\bar{x} \pm s$)	9.32 $\pm$ 30.80	4.79 $\pm$ 14.07	0.218
TRAb(IU/ml, $\bar{x} \pm s$)	0.75 $\pm$ 1.41	3.48 $\pm$ 16.38	0.047
LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.69 $\pm$ 0.76	2.78 $\pm$ 0.96	0.442
TPO(IU/ml, $\bar{x} \pm s$)	41.62 $\pm$ 157.57	365.57	0.000
Uric acid(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	333.03 $\pm$ 110.16	293.92 $\pm$ 88.47	0.004
Triglyceride(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.48 $\pm$ 1.11	1.38 $\pm$ 0.73	0.430
Total cholesterol (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.47 $\pm$ 1.00	4.44 $\pm$ 1.23	0.839
Fasting blood-glucose(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.74 $\pm$ 1.44	5.71 $\pm$ 1.62	0.891
HCY(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	14.17 $\pm$ 8.73	14.20 $\pm$ 9.15	0.982
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	8.70 $\pm$ 9.97	10.74 $\pm$ 15.94	0.240
NISS score of Baseline(score L, $\bar{x} \pm s$)	2.96 $\pm$ 2.98	4.68 $\pm$ 5.25	0.002
NISS score $\geq$ 8 分(n,%)	7(8.86)	30(20.54)	0.035
mRS score of Baseline(score L, $\bar{x} \pm s$)	0.68 $\pm$ 1.32	1.13 $\pm$ 1.60	0.035
mRS score $>$ 2 score(n,%)	8(10.12)	25(16.78)	0.219

表 2 急性缺血性卒中患者颅内动脉血管狭窄组和非狭窄组 logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of acute ischemic stroke between intracranial large artery stenosis group (ILAS) and none stenosis group (non-ILAS)

Variable	OR(95%CI)	P value
TPO-Ab	1.003(1.001~1.005)	0.012
FT4	0.651(0.455~0.932)	0.019
Uric acid	0.995(0.991~0.998)	0.005
Hyperlipoidemia	2.628(1.010~6.836)	0.048

2.3 血清抗甲状腺过氧化物酶抗体与急性缺血性卒中患者出院时转归的相关性

转归良好组与转归不良组比较在血清抗甲状腺过氧化物酶抗体、年龄、性别、空腹血糖、CRP、NISS 评分 $\geq$ 8 分比较均存在显著统计学差异(P 均 $<$ 0.05)(表 3)。但在在矫正同型半胱氨酸、C-反应蛋白、TSH 受体抗体(TRAb)、尿酸、NISS 评分、卒中程度后并进行多变量 logistic 回归分析,结果显示入院时血清抗甲状腺过氧化物酶抗体水平升高与临床转归无显著相关性。

2.4 血清抗甲状腺过氧化物酶抗体与急性缺血性卒中患者血管狭窄程度的相关性

对急性缺血性卒中患者血管狭窄程度和抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)滴度水平进行比较,表四显示:当将非狭窄

组和狭窄组纳入一起进行秩和检验时,患者血管狭窄程度和抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)滴度水平存在显著统计学差异,(P 均 $<$ 0.05),而仅将急性缺血性卒中患者狭窄组按狭窄程度 1-6 组和抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)滴度水平进行比较时,发现并不存在显著统计学差异(P 均 $>$ 0.05)(表 4)。我们将抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)滴度分为四个水平,然后进行单因素 logistic 回归分析显示(TPO-Ab)滴度在 9-100 IU/mL 水平内和血管狭窄相关,超过这个水平后和血管狭窄并无相关性(表 5)。(P 均 $<$ 0.05)。

3 讨论

本研究确定了抗甲状腺过氧化物酶抗体是脑梗死患者血

表 3 急性缺血性卒中患者出院时转归良好组和转归不良组的人口统计学和临床资料比较

Table 3 Comparison of the demographic and clinical data of patients with acute ischemic stroke patients discharged from hospital with good outcome group and adverse outcome group

Variable	Good outcome group (n=194)	Adverse outcome group (n=31)	P value
Male(n, %)	126(64.94)	13(41.93)	0.017
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	55.51 $\pm$ 15.67	68.10 $\pm$ 13.58	0.000
Hyperlipoidemia(n, %)	61(31.44)	8(25.81)	0.676
Hypertension(n, %)	122(62.89)	21(67.74)	1.000
Diabetes(n, %)	26(13.40)	16(51.61)	0.406
Atrial fibrillation(n, %)	13(6.70)	6(19.35)	0.031
Degree of vascular stenosis(score, $\bar{x} \pm s$)	1.33 $\pm$ 1.44	2.52 $\pm$ 2.13	0.005
TPO(IU/ml, $\bar{x} \pm s$)	152.24 $\pm$ 334.82	58.49 $\pm$ 141.99	0.009
FT3(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	3.67 $\pm$ 3.04	2.76 $\pm$ 1.23	0.100
FT4(ng/dl, $\bar{x} \pm s$)	1.42 $\pm$ 1.22	1.33 $\pm$ 1.25	0.706
TSH(uIU/ml, $\bar{x} \pm s$)	7.06 $\pm$ 23.10	2.09 $\pm$ 1.83	0.004
TRAb(IU/ml, $\bar{x} \pm s$)	2.85 $\pm$ 14.27	0.48 $\pm$ 0.31	0.357
LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.78 $\pm$ 0.89	2.54 $\pm$ 0.88	0.155
Fasting blood-glucose (μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	312.26 $\pm$ 99.90	278.84 $\pm$ 82.46	0.078
Triglyceride(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.43 $\pm$ 0.90	1.28 $\pm$ 0.74	0.323
Total cholesterol (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.46 $\pm$ 1.17	4.38 $\pm$ 1.09	0.701
Fasting blood-glucose(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.59 $\pm$ 1.37	6.49 $\pm$ 2.29	0.041
HCY(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	14.46 $\pm$ 9.35	12.47 $\pm$ 6.06	0.254
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	7.80 $\pm$ 7.67	23.96 $\pm$ 29.70	0.005
NISS score of Baseline(score L, $\bar{x} \pm s$)	3.15 $\pm$ 3.02	9.87 $\pm$ 7.90	0.000
mRS score of Baselin(score L, $\bar{x} \pm s$)	0.43 $\pm$ 0.59	4.35 $\pm$ 1.14	0.000
Classification of NISS score $\geq$ 8 score (n, %)	20(10.31)	6(19.35)	0.000

表 4 急性缺血性卒中患者颅内动脉血管狭窄程度和抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)滴度之间的相关分析

Table 4 Correlation of the serum anti thyroid peroxidase antibody with the vascular stenosis level in patients with acute ischemic stroke

Test method	Samples(stenosis level)	P value
Spearman Rank Correlation	0-6	0.001
	1-6	0.773
Kruskal-Wallis test	0-6	0.001
	1-6	0.342

表 5 TPO-Ab 水平与颅脑血管狭窄的关系

Table 5 The relationship between TPO-Ab level and vascular stenosis

TPO-Ab	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4
Range of values(U/ml)	<9I	9-100	100-1000	>1000
No of cases	139	34	39	13
Events	73	28	33	12
Incidence%	52.5	82.4	84.6	92.3
OR(95%CI)				
Unadjusted	1	0.995(0.963-1.028)	1.001(0.998-1.005)	1.001(0.976-1.027)
P value	1	0.01	0.494	0.918

TPO (<9IU/mL)

管狭窄的独立危险因素,而与临床转归无显著相关性。我们研究的关键发现是颅内血管狭窄组血清抗甲状腺自身抗体(TPO-Ab)水平明显高于非狭窄组。调整同型半胱氨酸、C-反应蛋白、TSH受体抗体(TRAb)、尿酸、NISS评分、卒中程度后,抗甲状腺自身抗体(TPO-Ab)水平大于9.2 IU/mL是颅内大动脉血管狭窄的危险因素,但抗甲状腺自身抗体(TPO-Ab)滴度和血管狭窄程度并无相关性,提示抗甲状腺自身抗体(TPO-Ab)滴度超过一定范围后,其对血管的损伤和抗甲状腺自身抗体(TPO-Ab)滴度无关。我们研究的创新点在于:以往的研究人群集中在抗甲状腺自身抗体较高年轻患者,而我们较以往研究的人群更加广泛,我们纳入了所有符合入选条件的青年、中年及老年人群。既往国内血管狭窄的影像学分级方法大多采用WAISD的血管狭窄评估方法^[6],但并没有将血管狭窄程度进行分级,而我们联合采用了WAISD的血管狭窄评估方法以及得到认可的血管狭窄程度评分方法^[4,7],并按血管评分将其分级。

既往研究显示急性缺血性卒中合并甲亢或甲减患者颅内动脉系统血管狭窄明显。急性缺血性卒中合并甲亢时,在甲状腺功能亢进的状态下,兴奋的交感神经激活颅脑血管,导致颅脑血管收缩增强,进一步导致血流动力学改变,最终引起血管狭窄,颈内动脉远端变得狭窄乃至闭塞^[9,10]。而急性缺血性卒中合并甲减时,甲状腺激素分泌较少,机体代谢减慢,交感神经反应性降低,血流动力学减慢,患者合并高血脂、高同型半胱氨酸时可能会加重脑血管疾病的发生机率^[11,12]。

一项日本的病例报道显示:2位烟雾病合并Graves病及糖尿病的患者在经过血管重建、抗甲状腺药物及规范的糖尿病治疗后恢复良好,提示遗传和自身免疫因素似乎参与了这三种疾病发生机制^[13]。另一项日本的研究报道伴有颅内血管狭窄的患者(不管存在烟雾病与否),在RNF213位置c.14576GA点突变均较颈椎病患者、动脉瘤患者及正常人高,这提示RNF213的基因突变可能和颅内大血管狭窄相关,但具体机制仍待阐明^[14,15]。

临床研究中,多数烟雾病患者并不存在合并弥漫性甲状腺肿伴功能亢进症。Kim等研究报道甲状腺功能正常的烟雾病患者中甲状腺自身抗体明显较非烟雾病卒中患者高,这也提示免疫机制在其中所起的重要作用^[10]。在临床上,脑梗死合并颅内大动脉狭窄时,我们需要对患者进行常规的甲状腺功能的筛查,而越来越多的甲状腺功能正常的颅脑动脉狭窄的非烟雾病脑梗患者存在抗甲状腺过氧化物酶抗体水平的增高,针对TPO-Ab引发免疫损害我们研究的很少,已有研究开始从甲功之外的一些免疫因素考虑脑梗死的发生及脑梗发生的类型^[16]。

国内研究报道TPO-Ab水平增高与冠心病的发生及其严重性相关^[17],而动脉粥样硬化性血栓形成是造成缺血性卒中及冠心病最重要的病因之一,这些研究再次将免疫机制和动脉粥样硬化联系起来。血清TPOAb阳性是慢性淋巴细胞性甲状腺炎(CLT)(又称自身免疫性甲状腺炎)的临床诊断的指标之一,有文献报道在未经治疗的HT患儿外周血中CD4⁺CD161⁺CD196⁺阳性的T细胞和Th17细胞及TPO-Ab均较健康对照组高,且具有统计学意义^[18]。动脉粥样硬化处有巨噬细胞、T淋巴细胞、树突状细胞的存在,如Th17细胞可以加速诱导炎症及自身免疫性疾病^[9],且这些细胞可以加速动脉粥样硬化的形成已被证实^[19,20]。

而我们的研究对象主要是甲状腺功能正常且不含其它甲

状腺疾病的患者,我们大胆猜测在这些甲状腺功能正常的颅脑狭窄患者中,TPO-Ab的增高,可能代表在未来时间里其有可能会发展成为HT患者,或者过去有亚临床的甲状腺疾病而未被发现。科研工作者仍在探索免疫系统在动脉粥样硬化中所起的作用,有研究者发现:免疫因子CD68不只是一个组织化学标记物,CD68在动脉粥样硬化中扮演着一个矛盾共存体的作用^[22,23],与此同时,因为对细胞因子在免疫介导的动脉粥样硬化中的作用机制的不全了解,导致了抗炎因子TGF β 和IL10在临床上抗动脉粥样硬化治疗中的失败^[23],要求我们需要加大对免疫机制在动脉粥样硬化中的研究。

基于以上研究发现,我们提出了对于那些甲状腺功能正常,但甲状腺自身免疫性抗体TPOAb水平增高的人群,可能需要进行颅内大血管的影像学评估。虽然TPO-Ab在颅内动脉粥样硬化中的具体免疫致病机制尚未明晰,但就目前所知,因此,我们猜测抗甲状腺过氧化物酶抗体可能参与了血管炎症及免疫反应的病理生理过程,促使机体动脉血管粥样硬化病变的发生发展,动脉血管粥样硬化病变是发生脑卒中的主要病理机制之一。

在本研究中,所有患者入院后都予抗血小板、控制血压和血糖、改善循环、营养神经、功能锻炼等治疗,并用mRS评估短期临床转归,结果显示抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平与短期临床转归无显著独立相关性联系。抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平不能作为短期转归的预测因素。我们的研究也进一步支持Asterios的观点:血清尿酸是急性缺血性中风的保护因素^[24]。

本研究尚有一些不足之处,样本量偏小,且我们的病人仅来自一个医院,所以限制了结果的普遍性,因此,有大规模、大样本长期纵向研究来确认我们的研究结果以及全面评估TPO-Ab与颅内血管狭窄之间的潜在关系。

参考文献(References)

- [1] Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, et al. Global stroke statistics[J]. Int J Stroke, 2016
- [2] Tanaka M, Sakaguchi M, Yagita Y, et al. Thyroid antibodies are associated with stenotic lesions in the terminal portion of the internal carotid artery[J]. Eur J Neurol, 2014, 21(6): 867-873
- [3] Zhang X, Chen Z, Shi Z, et al. Correlation between thyroid autoantibodies and intracranial arterial stenosis in stroke patients with hyperthyroidism[J]. J Neurol Sci, 2012, 318(1-2): 82-84
- [4] Jeon SB, Chun S, Choi-Kwon S, et al. Biomarkers and location of atherosclerosis: matrix metalloproteinase-2 may be related to intracranial atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2012, 223(2): 442-447
- [5] Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, et al. National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2013, 44(4): 1153-1157
- [6] Liu Q, Huang J, Degnan AJ, et al. Comparison of high-resolution MRI with CT angiography and digital subtraction angiography for the evaluation of middle cerebral artery atherosclerotic steno-occlusive disease[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2013, 29(7): 1491-1498
- [7] Villablanca JP, Rodriguez FJ, Stockman T, et al. MDCT angiography for detection and quantification of small intracranial arteries: comparison with conventional catheter angiography [J]. AJR Am J

- Roentgenol, 2007,188(2): 593-602
- [8] Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, et al. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2000, 21(4): 643-646
- [9] Choi J, Suthakar P, Farmand F, Fatal outcome in a Hispanic woman with moyamoya syndrome and Graves' disease [J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2016, 2016
- [10] Kim SJ, Heo KG, Shin HY, et al. Association of thyroid autoantibodies with moyamoya-type cerebrovascular disease: a prospective study [J]. Stroke, 2010, 41(1): 173-176
- [11] Poplawska-Kita A, Siewko K, Telejko B, et al. The changes in the endothelial function and haemostatic and inflammatory parameters in subclinical and overt hyperthyroidism [J]. Int J Endocrinol, 2013, 2013: 981638
- [12] Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, et al. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(9): 2993-3001
- [13] Miyawaki S, Imai H, Takayanagi S, et al. Identification of a genetic variant common to moyamoya disease and intracranial major artery stenosis/occlusion[J]. Stroke, 2012, 43(12): 3371-3374
- [14] Suzuki S, Mitsuyama T, Horiba A, et al. Moyamoya disease complicated by Graves' disease and type 2 diabetes mellitus: report of two cases[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2011, 113(4): 325-329
- [15] Tendler BE, Shoukri K, Malchoff C, et al. Concurrence of Graves' disease and dysplastic cerebral blood vessels of the moyamoya variety [J]. Thyroid, 1997, 7(4): 625-629
- [16] Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [J]. Stroke, 1993, 24(1): 35-41
- [17] 宋刘广, 赫小龙, 项美香, 等. 甲状腺过氧化物酶抗体与冠心病相关性研究[J]. 心电与循环, 2016, 35(4): 245-248
- Song Liu-guang, He Xiao-long, Xiang Mei-xiang, et al. Correlation between thyroid peroxidase antibody and coronary heart disease[J]. ECG and circulation, 2016, 35(4): 245-248
- [18] Bossowski A, Moniuszko M, Idzkowska E, et al. Evaluation of CD4⁺CD161⁺CD196⁺ and CD4⁺IL-17⁺ Th17 cells in the peripheral blood of young patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease[J]. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab, 2012, 18(3): 89-95
- [19] Kudlyk T, Willett R, Pokrovskaya ID, et al. COG6 interacts with a subset of the Golgi SNAREs and is important for the Golgi complex integrity[J]. Traffic, 2013, 14(2): 194-204
- [20] Katsargyris A, Tsiodras S, Theocharis S, et al. Toll-like receptor 4 immunohistochemical expression is enhanced in macrophages of symptomatic carotid atherosclerotic plaques [J]. Cerebrovasc Dis, 2011, 31(1): 29-36
- [21] Gupta Y, Bhadada SK, Shah VN, et al. Carotid intima media thickness in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism: a pilot study[J]. Endocr J, 2012, 59(7): 555-559
- [22] Chistiakov DA, Killingsworth MC, Myasoedova VA, et al. CD68/macrosialin: not just a histochemical marker[J]. Lab Invest, 2016
- [23] Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK, The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis[J]. Biochemistry (Mosc), 2016, 81(11): 1358-1370
- [24] Karagiannis A, Mikhailidis DP, Tziomalos K, et al. Serum uric acid as an independent predictor of early death after acute stroke[J]. Circ J, 2007, 71(7): 1120-1127

(上接第 2836 页)

- [11] Fryer LG, Carling D. AMP-activated protein kinase and the metabolic syndrome[J]. Biochem Soc Trans, 2005, 33(Pt 2): 362-366
- [12] Hardie DG. The AMP-activated protein kinase pathway--new players upstream and downstream[J]. J Cell Sci, 2004, 117(Pt 23): 5479-5487
- [13] Carling D. AMP-activated protein kinase: balancing the scales [J]. Biochimie, 2005, 87(1): 87-91
- [14] Daval M, Foulle F, Ferre P. Functions of AMP-activated protein kinase in adipose tissue[J]. J Physiol, 2006, 574(Pt 1): 55-62
- [15] Mitterberger MC, Zwerschke W. Mechanisms of Resveratrol-Induced Inhibition of Clonal Expansion and Terminal Adipogenic Differentiation in 3T3-L1 Preadipocytes [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2013, 68(11): 1356-1376
- [16] Figarola JL, Rahbar S. Smallmolecule COH-SR4 inhibits adipocyte differentiation via AMPK activation [J]. Int J Mol Med, 2013, 31(5): 1166-1176
- [17] Zhang W, Wang Q, Song P, et al. Liver Kinase B1 Is Required for White Adipose Tissue Growth and Differentiation[J]. Diabetes, 2013, 62(7): 2347-2358
- [18] Kemp BE, Mitchelhill KI, Stapleton D, et al. Dealing with energy demand: the AMP-activated protein kinase [J]. Trends Biochem Sci, 1999, 24(1): 22-25