

高龄老人亚临床甲状腺功能减退对颈动脉易损斑块的影响

荣荣^a, 任安^b, 胡立群^a, 尹长森^a, 张世阳^a, 张梦媛^a

[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院), a 老年医学科, b 内分泌科, 合肥 230001]

[摘要] **目的** 观察亚临床甲状腺功能减退(SCH, 简称亚临床甲减)对高龄老人颈动脉易损斑块的影响。**方法** 选取80岁以上的老年住院患者118例, 其中甲状腺功能正常组78例, 亚临床甲减组40例。超声评价颈动脉斑块性质, 分析甲状腺功能正常组及亚临床甲减组易损斑块检出率及两组血脂、血糖、尿酸等生化指标, 用logistic回归探讨高龄老人易损斑块形成的危险因素。**结果** 亚临床甲减组易损斑块的检出率为52.5%, 甲状腺功能正常组易损斑块的检出率为30.8%, 亚临床甲减组易损斑块的检出率高于甲状腺功能正常组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.292, P = 0.028$)。logistic回归分析显示, 亚临床甲减、总胆固醇增高与高龄老人易损斑块形成存在相关性($P < 0.05$)。**结论** 亚临床甲减、总胆固醇水平增高可能影响高龄患者颈动脉易损斑块的形成, 应关注高龄老人甲状腺功能及血脂控制。

[关键词] 亚临床甲状腺功能减退; 颈动脉; 斑块; 动脉粥样硬化; 易损斑块

中图分类号: R581.2 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.03.001

Effect of subclinical hypothyroidism on the vulnerable carotid artery plaque in the advanced-ages

Rong Rong^{*}, Ren An, Hu Liqun, Yin Changsen, Zhang Shiyang, Zhang Mengyuan (^{*} Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of subclinical hypothyroidism (SCH) on the vulnerable carotid artery plaque in the advanced-ages. **Methods** This study was performed on 118 elderly patients with age over 80, including 78 cases with normal thyroid function and 40 cases with SCH. Characteristics of carotid plaque of these patients were evaluated by ultrasound. The detection rate of vulnerable carotid artery plaque and the level of blood glucose, lipid, uric acid of the two groups were compared. Logistic regression was used to analyze the risk factors of vulnerable carotid artery plaque. **Results** The detection rate of vulnerable carotid artery plaque in SCH group was 52.5%, where as in normal thyroid function group was 30.8%. There was significantly difference between them ($\chi^2 = 5.292, P = 0.028$). Logistic regression showed that the vulnerable carotid artery plaque was related to significantly subclinical hypothyroidism and total cholesterol in the advanced-ages ($P < 0.05$). **Conclusion** Subclinical hypothyroidism and the increase of total cholesterol are associated with vulnerable carotid artery plaque. Screening of thyroid function and the control of lipid should be focused in the advanced-ages.

[Keywords] Subclinical hypothyroidism; Carotid artery; Plaque, atherosclerotic; Vulnerable plaque

亚临床甲状腺功能减退(SCH, 简称亚临床甲减)是一种常见的内分泌代谢性疾病, 表现为血清中促甲状腺激素(TSH)升高而游离甲状腺素(FT4)正常。亚临床甲减对冠心病^[1]、心力衰竭^[2]、认知功能^[3]、骨质疏松的影响^[4]多有报道, 在老年心脑血管疾病及代谢性疾病中的作用逐渐得到重视。亚临床甲减会引起低密度脂蛋白胆固醇升高、颈动脉内膜中层厚度增加、血管内皮功能异常, 增加了心脑血管事件的发生,

然而目前的观点认为对超过80岁的高龄患者可能不存在这样的风险^[5-7]。易损斑块是指具有破裂倾向、易于发生血栓形成的危险斑块, 易损斑块的破裂、血小板激活、血栓形成是缺血性卒中的重要发病机制^[8]。众多关于易损斑块形成的危险因素的研究集中于血脂异常、炎症因子等^[9], 高龄老人中亚临床甲减对颈动脉粥样硬化斑块的影响尚不完全明确。本研究以80岁以上高龄患者为对象, 调查高龄患者亚

基金项目: 安徽省年度科研计划项目(10021303013)

作者简介: 荣荣, 主治医师, Email: rr0612@126.com

临床甲减对颈动脉易损斑块的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2015年1月至2017年8月在我院老年医学科住院治疗80岁以上高龄患者118例,其中男94例,女24例;年龄80~96岁;符合研究标准的诊断亚临床甲减患者共40例,甲状腺功能正常者78例;研究对象普遍患有老年慢性疾病,且病情相对平稳。所有研究对象测定三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白A1(ApoA1)、载脂蛋白B(ApoB)、空腹血糖(FBG)、尿酸(UA)等指标,同时进行颈动脉彩色多普勒超声检查,判断有无颈动脉粥样硬化斑块以及斑块的性质。

1.2 诊断标准

1.2.1 亚临床甲减 甲状腺激素水平的正常范围:血清促甲状腺激素(TSH)0.35~4.94 mIU/L,血清游离三碘甲腺原氨酸(FT3)2.63~5.70 pmol/L,FT4 9.01~19.05 pmol/L。亚临床甲减:TSH升高,FT3、FT4正常。

1.2.2 斑块及易损斑块的超声诊断 颈动脉粥样硬化斑块定义为局限管壁回声突出管腔,其厚度≥1.3 mm^[10]。按斑块特点分为低回声斑块、混合回声斑块和高回声斑块,本研究定义高回声斑块为稳定性斑块,即非易损斑块;低回声和混合回声斑块为不稳定性斑块,即易损斑块。同时存在易损斑块及稳定斑块亦定义为易损斑块。

1.2.3 排除标准 (1)严重肝肾功能不全者;(2)恶

性肿瘤;(3)严重心功能不全;(4)服用激素药物者;(5)甲状腺手术史;(6)明确诊断甲状腺功能异常并予以药物治疗者。

1.3 统计学处理 采用SPSS22.0统计学软件进行分析。正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计学分析采用两独立样本的t检验;定性资料用例数和百分数表示,采用 χ^2 检验。将是否发生颈动脉易损斑块为反应变量,进行多元逐步logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 原发性高血压86例(68.6%),2型糖尿病33例(20.3%),冠心病44例(37.2%),均在接受规范化的治疗和管理,其中服用他汀类药物治疗的患者有55例(53.3%)。B超检出颈动脉粥样硬化斑块110例(93.2%),其中B超定义易损斑块40例(33.9%),稳定性斑块70例(59.3%),无斑块者8例(6.8%)。亚临床甲减患者中,均为轻度亚临床甲减(TSH < 10 mIU/L),未发现重度亚临床甲减(TSH > 10 mIU/L)。

2.2 亚临床甲减组和甲状腺功能正常组的临床资料对比 亚临床甲减组和甲状腺功能正常组的疾病构成比、他汀类药物的使用率差异无统计学意义($P > 0.05$);易损斑块的检出率在亚临床甲减组高于甲状腺功能正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$);亚临床甲减和甲状腺功能正常者的临床指标进行对比分析,血脂各项、UA、FBG、年龄在亚甲减组和非亚甲减组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1,2。

表1 亚临床甲减组和甲状腺功能正常组一般定性资料对比[例(%)]

组别	例数	易损斑块		高血压史		糖尿病史		冠心病史		他汀类药物使用	
		有	无	是	否	是	否	是	否	是	否
亚临床甲减组	40	21 (52.5)	19 (47.5)	30 (75.0)	10 (25.0)	13 (32.5)	27 (67.5)	16 (40.0)	24 (60.0)	21 (52.5)	19 (47.5)
甲状腺功能正常组	78	24 (30.8)	54 (69.2)	56 (74.4)	22 (25.6)	20 (32.5)	58 (67.5)	28 (35.9)	50 (64.1)	34 (43.6)	44 (56.4)
χ^2 值		5.292		0.137		0.617		0.190		0.844	
P值		0.028		0.828		0.517		0.691		0.436	

表2 亚临床甲减组和甲状腺功能正常组定量资料对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	FBG(mmol/L)	UA(μ mol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	ApoA1(g/L)	ApoB(g/L)
亚临床甲减组	40	86.5±3.3	5.4±1.6	344.2±99.2	3.7±0.9	1.5±0.6	1.0±0.2	2.2±0.5	1.4±0.3	0.7±0.1
甲状腺功能正常组	78	85.8±4.0	5.3±1.7	345.1±72.2	4.0±0.7	1.3±0.6	1.0±0.3	2.0±0.7	1.3±0.2	0.8±0.2
t值		0.674	0.195	1.639	0.529	0.703	1.259	0.345	0.690	0.330
P值		0.387	0.845	0.933	0.251	0.278	0.403	0.580	0.565	0.154

注:FBG为空腹血糖,UA为尿酸,TC为总胆固醇,TG为三酰甘油,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,ApoA1为载脂蛋白A1,ApoB为载脂蛋白B

2.3 老年患者颈动脉易损斑块的危险因素分析 以是否存在超声诊断的颈动脉易损斑块为反应变量(定义易损斑块为1,非易损斑块为0),以 LDL-C、HDL-C、TC、TG、ApoA1、ApoB、UA、FBG、TSH 值以及是否存在亚临床甲减(定义亚临床甲减为1,甲状腺功能正常为0)为自变量作单因素 logistic 回归,TC、TSH 及亚临床甲减差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步以是否存在超声评价的颈动脉易损斑块为反应变量,以 TC、TSH 及亚临床甲减为自变量进行多因素 logistic 回归,亚临床甲减及 TC 值进入方程,提示亚临床甲减($OR = 4.039, P = 0.044$)及 TC 值($OR = 3.768, P = 0.037$)是颈动脉易损斑块的危险因素,亚临床甲减的相关程度略高(见表3)。

表3 颈动脉易损斑块危险因素的多因素 logistic 回归分析结果

影响因素	β 值	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR (95% CI) 值
总胆固醇	0.840	0.418	3.768	0.037	3.768 (0.996 ~ 2.402)
亚临床甲减	0.436	0.225	4.039	0.044	4.039 (1.017 ~ 3.589)

3 讨论

亚临床甲减患者可以没有相应临床症状,故亚甲减对代谢性疾病及心血管疾病的危害亦被忽视。亚临床甲减的发生随着年龄的增长呈逐渐增高趋势,老年人亚临床甲减的患病率为 5.7% ~ 20.0%^[11],亚临床甲减与诸多传统的心血管危险因素如高血脂、高血压、内皮功能紊乱、动脉僵硬度、同型半胱氨酸、C 反应蛋白有关。当 TSH 大于 10 IU/mL 时,心血管危险明显增加,尤其对于年轻患者,TSH 水平甚至是心血管疾病独立预测因子之一^[12]。易损斑块的破损、血栓形成是缺血性脑血管病的重要发病机制,研究表明,亚临床甲减与颈动脉内膜中层厚度相关,从而加速了颈动脉粥样硬化的进展,并且亚甲减可能与颈动脉溃疡斑块的形成有关^[13]。关于颈动脉斑块易损性与亚临床甲减的关系国内鲜有报道。高龄老人亚临床甲减的发病率较高,亚临床甲减是否影响高龄患者颈动脉易损斑块的形成,是本研究关注的问题。

本研究选 80 岁以上的高龄患者为研究对象,颈动脉粥样硬化斑块的检出率为 93.8%,远高于报道^[14]的其他年龄人群,可见高龄老人颈动脉粥样硬

化斑块的存在是一种较为的普遍现象。而颈动脉易损斑块则可能与缺血性卒中相关,本研究中易损斑块的检出率在亚临床甲减组高于甲状腺功能正常组。多数研究结果显示亚临床甲减通过影响血脂代谢增加动脉粥样硬化的风险,亚临床甲减患者的颈动脉 IMT 较甲状腺功能正常组高^[15-16],TSH 水平与 IMT 值密切相关,甚至左旋甲状腺素的治疗能逆转 IMT 的增高^[17],另一些与之相背的报道未发现 TSH 及 FT4 值与动脉粥样硬化危险因素相关,甲状腺激素的轻度变化不影响动脉硬化的进程^[12]。有研究认为高龄老年 TSH 的升高有可能只是随年龄增长的生理现象,认为 80 岁以上老年人亚临床甲减与心血管风险的相关性消失^[7]。本研究结果提示,高龄患者中,亚临床甲减组易损斑块的检出率高于甲状腺功能正常组,提示亚临床甲减与高龄患者颈动脉易损斑块的形成可能相关。虽然受到样本量及研究方法的局限性影响,然而亦从一定程度上间接反映了亚临床甲减仍可能增加高龄患者的心血管事件,须予以足够重视。

90% 的临床甲减有高血脂症,但对亚临床甲减来说,其与血脂代谢的关系并无定论。本研究显示亚临床甲减组及甲状腺功能正常组的血脂各指标差异无统计学意义。本研究中血脂数据都是经过规范化治疗后的结果,两组间的血脂无差异有可能受调脂治疗的影响。一些研究认为,亚临床甲减可导致高尿酸血症的风险增加,在本研究中,亚临床甲减组与甲状腺功能正常组的尿酸水平亦差异无统计学意义。二甲双胍、阿托伐他汀、非氯沙坦、氨氯地平等在降糖、调脂、降压的同时,均有不同程度的降尿酸作用,本研究中高血压患者居多,对上述药物有选择应用,可能对尿酸值有一定影响。

有关冠状动脉及颈动脉易损斑块形成原因被广泛研究,本研究以高龄患者为研究对象,探讨传统心血管危险因素及甲状腺功能对易损斑块形成的影响。本研究中多因素回归显示,亚临床甲减及总胆固醇是高龄患者颈动脉易损斑块的独立危险因素,目前尚不清楚颈动脉斑块易损性的确切机制,多数研究认为斑块内炎症是中心环节,同时亦有细胞凋亡、基质金属蛋白酶以及内皮细胞功能障碍的参与,亚临床甲减成为促进不稳定斑块形成的原因可能是参与了动脉粥样硬化斑块的炎症反应。总胆固醇有可能是是高龄患者易损斑块形成的危险因素。2013 版 ACC/AHA 胆固醇降低成人动脉硬化性心血管疾

病风险指南未设定 LDL-C 控制的目标值,国内专家共识仍将 LDL-C 作为治疗的首要目标,对 ASVCD 极高危人群控制在 1.8 mmol/L,并且认为控制在 2.0 mmol/L是可以接受的基础目标值,对 TC 并未提出目标值控制范围。本研究人群的 LDL-C 均值已接近极高危人群的目标值,但仍显示总胆固醇是易损斑块的危险因素。

参考文献

[1] VERMA R, VERMA A, GUPTA P, et al. Coronary artery calcium scoring is a better predictor of cardiac risk in subclinical hypothyroidism patients with low-risk Framingham score [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016, 20 (6):756-762.

[2] TRIGGIANI V, ANGELO GIAGULLI V, DE PERGOLA G, et al. Mechanisms explaining the influence of subclinical hypothyroidism on the onset and progression of chronic heart failure[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2016, 16(1):2-7.

[3] RIEBEN C, SEGNA D, DA COSTA B R, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (12):4945-4954.

[4] 梁利波,王佑娟,张玫,等.亚临床甲状腺功能减退症与骨密度及骨代谢指标的相关性研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2014, 45(1):66-69.

[5] BIONDI B, CPPOER D S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction[J]. *Endocrine reviews*, 2008, 29(1):76-131.

[6] MCQUADE C, SKUGOR M, BRENNAN D M, et al. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased allcause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study[J]. *Thyroid*, 2011, 21(8):837-843.

[7] PASQUALETTI G, TOGNINI S, POLINI A, et al. Is subclinical hypothyroidism a cardiovascular risk factor in the elderly? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (6): 2256-2266.

[8] PELISEK J, ECKSTEIN H H, ZERNECKE A. Pathophysiological mechanisms of carotid plaque vulnerability: im-

pact on ischemic stroke[J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2012, 60(6):431-442.

[9] FITTIPALDI S, PINI R, PASQUINELLI G, et al. High sensitivity C-reactive protein and vascular endothelial growth factor as indicators of carotid plaque vulnerability [J]. *J Cardiovasc*, 2016, 57(6):861-871.

[10] OLEARY D H, POLKA J F, KEONMAL R A, et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults[J]. *N Engl J Med*, 2008, 340(1):14-22.

[11] BENSEFIOR I M, LOTUFO P A, MENEZES P R, et al. Subclinical hyperthyroidism and dementia: the Sao Paulo Ageing&Health study (SPAH) [J]. *BMC Public Health*, 2010, 10(1):298.

[12] DELITALAA A P, FANCIULLIB G, MAIOLIC M, et al. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease[J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 38(3):17-24.

[13] SEVUK U, BAHADIR M V, ALTINDAG R, et al. Relationship between thyroid function and carotid artery plaque ulceration[J]. *Acta Neurol Belg*, 2015, 115 (4):581-587.

[14] 李雯,周勇,刘雪梅,等.中老年人颈动脉斑块的检出率及其影响因素[J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20 (3):232-236.

[15] TAKAMURA N, HAYASHIDA N, MAEDA T. Risk of coronary heart disease and mortality for adults with subclinical hypothyroidism [J]. *JAMA*, 2010, 304 (22): 2281-2482.

[16] PEIXOTO D E, MIRANDA E J, BITTENCOURT M S, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with higher carotid intima-media thickness in cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016, 26 (10): 915-921.

[17] CARACCIO N, FERRANNINI E, MONZANI F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(4):1533-1538.

(收稿日期:2017-09-19)