

老年亚临床甲状腺功能减退症血脂水平及颈动脉内膜中层厚度的研究

王欣^a,任巧华^a,雷琳^a,郭静霞^b,卢彩平^a,刘之慧^a,周士超^a

(河北石家庄第一医院, a 内分泌一科, b 体检中心, 050011)

[摘要] **目的** 探讨亚临床甲减对血脂及动脉粥样硬化的影响。**方法** 纳入 225 例 60 岁及以上体检人群,按甲状腺功能状态分为亚临床甲减组 65 例,甲状腺功能正常组 190 例;测定两组促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3),游离甲状腺素(FT4)、总甲状腺素(TT4)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、颈动脉内膜中层厚度(CIMT)平均厚度等。比较两组血脂水平及 CIMT,并分析 TSH 与 TC、LDL-C、CIMT 的独立相关性。**结果** 亚临床甲减组与甲状腺功能正常组相比,年龄、性别比差异无统计学意义($P > 0.05$);亚临床甲减组 TC、LDL-C、脂蛋白 a[Lp(a)],高于甲状腺功能正常组($P < 0.05$);高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)低于甲状腺功能正常组($P < 0.05$);亚临床甲减组内膜中层厚度(IMT)高于甲状腺功能正常组。两组体质指数(BMI)、Apo-A1、载脂蛋白 B(Apo-B)、三酰甘油(TG)差异无统计学意义($P > 0.05$)。Pearson 相关分析显示 TSH 值与 TC、LDL-C、CIMT 成正相关($r = 0.202, 0.472, 0.365, P$ 均 < 0.05),与 BMI、HDL-C、TG、Apo-A 无明显相关。**结论** 老年亚临床甲减患者存在脂代谢异常并且是动脉粥样硬化高危人群,存在心血管疾病高风险。

[关键词] 甲状腺功能减退症;颈动脉内膜中层厚度;脂代谢障碍;促甲状腺素;危险因素;老年人

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.02.018

Serum lipid level and carotid intima-media thickness in the elderly with subclinical hypothyroidism

Wang Xin*, Ren Qiaohua, Lei Lin, Guo Jingxia, Lu Caiping, Liu Zhihui, Zhou Shichao (* Department of Endocrinology, the First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of subclinical hypothyroidism on blood lipid and atherosclerosis. **Methods** 225 cases aged 60 years or above were included in the physical examination group, then divided into subclinical hypothyroidism group (65 cases) and normal thyroid function group (190 cases) according to thyroid function state. Thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), total triiodothyronine (TT3), free thyroxine (FT4), total thyroid hormone (TT4), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein Cholesterol (LDL-C), mean thickness of carotid intima-media thickness (CIMT), etc. were determined. The blood lipid level and CIMT were compared between the two groups, and the correlation between TSH and TC, LDL and CIMT was analyzed. **Results** There were no significant difference in age, sex ratio, body mass index (BMI) between subclinical hypothyroidism group and normal thyroid function group ($P > 0.05$). The levels of TC, LDL-C, lipoprotein a in subclinical hypothyroidism group were higher than those in normal thyroid function group ($P < 0.05$). High-density lipoprotein (HDL-C) was lower than that in normal thyroid function group ($P < 0.05$). IMT of subclinical hypothyroidism group was higher than normal thyroid function group. There were no significant difference in BMI, apo-A1, apo-B, triglyceride (TG) between the two groups ($P > 0.05$). Pearson correlation analysis showed that TSH values was positively correlated with TC, LDL-C, and CIMT ($r = 0.202, 0.472, 0.365, P < 0.05$). There was no significant correlation between TSH values and BMI, HDL-C, TG, and lipoprotein A. **Conclusion** Elderly patients with subclinical hypothyroidism have abnormal lipid metabolism and are at high risk for atherosclerosis cardiovascular disease.

[Keywords] Hypothyroidism; Carotid intima-media thickness; Lipid metabolism disorders; Thyrotropin; Risk factors; Aged

基金项目:河北省石家庄市科技研究发展指导计划项目(161462353)

作者简介:王欣,主任医师,Email:neifenmiwangxin@163.com

亚临床型甲状腺功能减退症(简称亚临床甲减)是指血清促甲状腺激素(TSH)水平升高,而血清游离甲状腺素(FT4)和游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平在正常范围内^[1-2],患者没有或几乎没有甲状腺功能减退的相应症状和体征,机体的代偿作用使甲状腺激素维持在正常水平^[3]。实际上,亚临床甲减时由于甲状腺激素的合成分泌减少,反馈性的使促甲状腺素升高,TSH刺激甲状腺肿大、增生,这样代偿性的促使甲状腺激素释放增加,这是在高TSH水平维持下的甲状腺激素正常。随着TSH检测方法的不断改进,亚临床甲减的检出率也显著增加,根据2010年我国十城市甲状腺疾病患病率调查,以TSH>4.2 mIU/L为诊断切点,甲减的患病率为17.8%,其中亚临床甲减患病率为16.7%,临床甲减的患病率为1.1%^[4]。患病率随年龄增长而增高,女性多见。超过60岁的妇女中患病率为20%左右^[5]。同时一些学者认为,亚临床甲减存在脂代谢异常可导致动脉粥样硬化,从而导致心脑血管疾病风险增加是缺血性心脏病发生的危险因素。老年人为心血管事件高危人群,本研究分析60岁以上亚临床甲减人群血脂水平的变化及颈动脉内膜中层厚度,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选自2017年1月至2017年6月在我院体检中心60岁及以上体检人群,按甲状腺功能状态分为亚临床甲减组、甲状腺功能正常组。亚临床甲减组符合《中国甲状腺疾病诊治指南》诊断标准:TSH水平升高,甲状腺激素水平正常,患者无甲减症状或仅有轻微甲减症状。甲状腺功能正常值范围取TSH:0.27~4.2 mIU/L, FT3:3.3~8.96 pmol/L,总三碘甲状腺原氨酸(TT3):1.09~2.6 nmol/L, FT4:11.9~25.6 pmol/L,总甲状腺激素(TT4):63.5~167.3 nmol/L。血清FT3、TT3、FT4、TT4正常,TSH>4.2 mIU/L诊断为亚临床甲减。

亚临床甲减组入组65例,年龄60~75岁;男性30例,女性35例。甲状腺功能正常组入组190例,年龄60~72岁,男性80例,女性110例。两组均排除肝、肾功能不全、低蛋白血症患者;排除有甲状腺疾病、糖尿病及其他内分泌疾病病史;体检前2~4周末应用影响甲状腺功能的任何药物。

1.2 研究方法 两组人群均进行了常规项目检查包括身高、体重、血压、血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血糖、腹部超声等检查,并进行了总胆固醇

(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、FT3、TT3、FT4、TT4、TSH测定,生化检查采用贝克曼AU5821全自动生化仪检测,FT3、TT3、FT4、TT4、TSH采用全自动化学发光免疫分析仪检测。颈动脉检查:固定2人操作,采用飞利浦IU-22彩色超声诊断仪,探头频率10 MHz。患者仰卧,测量CIMT(管腔内膜界面到内膜与外膜交界处之间的垂直距离,位置为距颈动脉球部膨大起始处10 mm处)此处测3次,计算颈动脉内膜中层厚度(CIMT)平均厚度。

1.3 统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,计量资料进行正态分布检验,正态分布数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,部分不符合正态分布的计量经自然对数转换成正态分布,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,相关分析采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 亚临床甲减组与甲状腺功能正常组相比,年龄、性别比、体质指数(BMI)差异无统计学意义($P > 0.05$);亚临床甲减组血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、脂蛋白a[Lp(a)],高于甲状腺功能正常组($P < 0.05$);高密度脂蛋白(HDL-C)低于甲状腺功能正常组($P < 0.05$);亚临床甲减组IMT高于甲状腺功能正常组。两组BMI、Apo-A1、载脂蛋白B(Apo-B)、三酰甘油(TG)差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 TSH与血脂各指标的相关性分析 Pearson相关分析显示TSH值与TC、LDL-C、CIMT成正相关($r = 0.202, 0.472, 0.365, P$ 均 < 0.05),与BMI、HDL-C、TG无明显相关。见表2。

3 讨论

亚临床甲减是一种甲状腺激素水平正常,TSH异常升高,临床表现不典型的内分泌代谢疾病。有研究^[6-7]表明亚临床甲减在中老年人群中发病率有明显上升趋势,且亚临床甲减发病率要高于甲减。本研究结果显示亚临床甲减患者体内血脂代谢异常,TC、LDL-C亚临床甲减组高于对照组,CIMT亚临床甲减组大于正常对照组。研究显示当血清TC、LDL-C升高时,容易引起高脂血症,进而导致动脉粥样硬化^[8]。甲状腺激素促进胆固醇降解和排泄,后一作用超过对合成的促进作用,故总的效应是使胆固醇水平降低。因此甲状腺功能减退症可引起血脂异常。亚临床甲减是体内代偿的结果,在这种代偿性TSH升高状态下,是否会影响到

表 1 两组甲状腺功能及血脂水平的比较

项目	亚临床甲减组 (n=65)	甲状腺功能正常组 (n=190)
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	71 ± 8	68 ± 9
男性(例)	30	80
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.02 ± 3.11	23.69 ± 3.88
FT3($\bar{x} \pm s$, pmol/L)	4.14 ± 0.72	4.53 ± 0.81
TT3($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	1.29 ± 0.32	1.63 ± 0.40
FT4($\bar{x} \pm s$, pmol/L)	19.70 ± 1.76	21.32 ± 1.28
TT4($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	109.85 ± 10.28	117.53 ± 11.28
TSH($\bar{x} \pm s$, mIU/L)	5.88 ± 1.46 ^a	2.87 ± 1.06
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.53 ± 0.43 ^a	4.59 ± 0.36
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.61 ± 0.36	1.50 ± 0.24
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.43 ± 0.41 ^a	2.61 ± 0.29
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.23 ± 0.14 ^a	2.57 ± 0.21
Apo-A1($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.97 ± 0.20	0.95 ± 0.16
Apo-B($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.10 ± 0.21	1.04 ± 0.19
Lp(a)($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	117.30 ± 28.57 ^a	106.70 ± 30.21
CIMT($\bar{x} \pm s$, mm)	1.88 ± 0.26 ^a	1.03 ± 0.21

注: BMI为体质指数, FT3为游离三碘甲状腺原氨酸, TT3为总三碘甲状腺原氨酸, TT4为总甲状腺素, FT4为游离甲状腺素, TSH为促甲状腺激素, TC为总胆固醇, TG为三酰甘油, LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C为高密度脂蛋白, Apo-A1为载脂蛋白 A1, Apo-B为载脂蛋白 B, Lp(a)为脂蛋白 a, CIMT为颈动脉内膜中层厚度, 下表同; 与甲状腺功能正常组比较, ^aP < 0.05

表 2 TSH 多因素相关分析结果

统计学结果	TC	LDL-C	CIMT
r 值	0.202	0.472	0.365
P 值	<0.05	<0.05	<0.05

脂代谢呢? 本研究观察到亚临床甲减组较甲状腺功能正常组血清 LDL-C、TC、Lp(α) 水平升高, HDL-C 水平降低, 差异有统计学意义, 而在 TG、apo-A1、apo-B 水平上差异无统计学意义; 当调整年龄、性别、降脂药物的使用等混杂因素后, TSH 升高与 TC、LDL-C 明显相关; TSH 与 HDL-C 水平降低之间无关。甲状腺素能诱导肝细胞表面的 LDL 受体的 mRNA 水平增加, 使 LDL 受体的数量和活性增加, 降低血浆 LDL 水平, 甲状腺激素促进载脂蛋白 A1 的表达, 可升高 HDL 水平。目前认为, 在亚临床甲减状态下, LDL 受体数目和活性下降, 对循环中的 LDL-C 摄取减少, 从而使 LDL-C 的降解与清除减少。亚临床甲减还可通过抑制脂蛋白脂酶活性, 使 TC 的清除率下降^[9]。老年人是心血管疾病高危人群, 亚临床甲减症血脂异常会使心血管风险进一步

增加, 造成很多危害^[10]。国外研究显示 LDL-C 或 HDL-C 的轻微异常, 会增加冠心病的危险性^[11], Surks 等^[12]对多个研究结果进行总结认为: 亚临床甲减可提高血清总胆固醇和低密度脂蛋白水平, 会引起心血管功能降低, 恶化心血管病预后风险。本研究中亚临床甲减组 BMI 与正常组差异无统计学意义, TSH 与 BMI 无明显相关。关于 TSH 与 BMI 的关系尚存争议, 较多研究认为 TSH 与 BMI 正相关^[13], 与脂肪细胞、前脂肪细胞表达 TSH 受体促进脂肪生成有关。

本研究中可以看到 TSH 与 CIMT 相关, 欧洲高血压指南中将 CIMT > 0.9 mm 作为动脉粥样硬化靶器官损害的标志。Yamasaki 等^[14]对日本 2 型糖尿病患者的 CIMT 的研究中发现, CIMT 和心绞痛或非致命性心肌梗死之间存在正相关, 即使在校正了年龄、性别、平均 HbA1c 和其他危险因素之后, 仍然如此。St John 等^[15]研究表明, 伴有缺血性卒中的患者发病率随 CIMT 的增加而增高, 调整了传统的危险因素后, 这种相关性仍然明显, 由于颈动脉位置表浅, 超声检测其 CIMT 干扰因素少, 结果较可靠, 操作简便, 属无创性, 因而 CIMT 作为大血管病变早期初筛指标, 而日益受到关注 CIMT 是反映全身动脉硬化的一项指标, 因此 TSH 升高是动脉粥样硬化的危险因素。

老年患者亚临床甲减症状多不典型, 发生隐匿, 老年人血脂异常加重心血管系统损害, 颈动脉中层内膜能够反映全身大动脉粥样硬化情况, 体检时进行甲状腺功能筛查, 亚临床甲减患者血脂异常早期干预对预防心血管事件的发生、发展有一定的临床价值。

参考文献

[1] ONER F A, YURDAKUL S, ONER E, et al. Evaluation of the effect of L-thyroxin therapy on cardiac functions by using novel tissue Doppler-derived indices in patients with subclinical hypothyroidism [J]. Acta Cardiol, 2011, 66 (1): 47-55.

[2] O' GRADY M J, CODY D. Subclinical hypothyroidism in childhood [J]. Arch Dis Child, 2011, 96 (3): 280-284.

[3] BINDELS A J, WESTENDORP R G, FROLICH M, et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1999, 50 (2): 217-220.

[4] SHAN Z, CHEN L, LIAN X, et al. Iodine status and prev-