

· 论 著 ·

SCH 患者 TSH 水平变化与动脉粥样硬化相关因子的关系研究*

张 丽, 罗 荔, 王晨菲, 张春雪, 陆春晖, 李晓岚[△]
(新疆医科大学第五附属医院内分泌科, 乌鲁木齐 830011)

摘要:目的 探讨亚临床甲状腺功能减退(SCH)患者血清促甲状腺激素(TSH)水平变化与动脉粥样硬化相关因子的关系。方法 选取 100 例该院确诊的 SCH 患者作为研究对象,分为轻度 SCH 组(TSH:5.5~10.0 mU/L)58 例和重度 SCH 组(TSH 水平大于 10.0 mU/L)42 例,另选取门诊健康体检人群 40 例作为对照组,分别检测 TSH、颈动脉内膜中层厚度(CIMT)等指标并进行比较分析。结果 3 组之间平均动脉压(MAP)、三酰甘油(TG)、血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的测定值,差异均无统计学意义($P>0.05$);轻度和重度 SCH 组患者间的总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、C 反应蛋白(CRP)、CIMT 测定值显著高于对照组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测定值显著低于对照组,且差异均有统计学意义($P<0.05$);重度 SCH 组患者的 LDL-C、CRP、CIMT 测定值显著高于轻度 SCH 组,差异具有统计学意义($P<0.05$);SCH 患者血清 TSH 水平与患者的 TC、LDL-C、CIMT 呈正相关关系($P<0.05$),与 HDL-C 水平呈负相关关系($P<0.05$)。结论 SCH 患者表现为血脂代谢异常及炎症反应,以上这些因素可能导致动脉粥样硬化的发生和发展。

关键词:亚临床甲状腺功能减退; 促甲状腺激素; 动脉粥样硬化

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.15.015 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)15-2111-03

Relationship between TSH level change and atherosclerosis related factors in patients with SCH*

ZHANG Li, LUO Li, WANG Chenfei, ZHANG Chunxue, LU Chunhui, LI Xiaolan[△]

(Department of Endocrinology, Fifth Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

Abstract: Objective To investigate the relation between the change of serum thyroid stimulating hormone(TSH) level and atherosclerosis related factors in the patients with subclinical hypothyroidism (SCH). **Methods** Totally 100 cases of SCH in our hospital were selected as the research subjects and divided into the mild SCH group (TSH:5.5-10.0 mU/L, 58 cases) and severe SCH group (TSH>10.0 mU/L, 42 cases), 40 individuals undergoing the physical examination in the outpatient department were selected as the control group. TSH, carotid intima-media thickness (CIMT) and other indicators were detected and the detection results were compared among 3 groups. **Results** The detection values of MAP, TG, FT3, FT4, TNF- α measured values had no statistically significant differences among 3 groups ($P>0.05$); the detection values of TC, LDL-C, CRP and CIMT in the mild and severe SCH groups were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), while the HDL-C detection value was significantly lower than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$); the detection values of LDL-C, CRP and CIMT in the severe SCH group were significantly higher than those in the mild SCH group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); serum TSH level in SCH patients was positively correlated with TC, LDL-C and CIMT ($P<0.05$), and negatively correlated with the HDL-C level ($P<0.05$). **Conclusion** The patients with SCH show abnormal lipid metabolism and inflammation, and these factors may lead to the occurrence and development of atherosclerosis.

Key words: subclinical hypothyroidism; thyroid stimulating hormone; atherosclerosis

亚临床甲状腺功能减退(SCH)患者其自身血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)或血清游离甲状腺素(FT4)无明显的波动或上升,但促甲状腺激素(TSH)发生明显上调, SCH 患者进展为临床甲状腺功能减退或者合并神经内分泌系统疾病的概率明显增加^[1]。多数研究证实, TSH>10.0 mU/L 的患者,其发生早期动脉血管内皮损伤及粥样硬化的概率增加 15%~20%,并可增加主动脉及冠状动脉的粥样硬化程度^[2]。SCH 与动脉粥样硬化的相关性研究表明,通过补充生理性的甲状腺激素 T3 或使用他汀类、贝特类调脂药物,可以明显降低单核巨噬细胞对于泡沫细胞的吞噬能力,降低血管损伤^[3],但迄今为止对于 TSH 的波动与血脂异常患者的脂蛋白水平相关性

研究较少。本研究通过探讨其内在关联,进一步揭示 SCH 患者发生动脉粥样硬化的可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 100 例本院确诊的 SCH 患者作为研究对象,分为轻度 SCH 组(TSH:5.5~10.0 mU/L)58 例和重度 SCH 组(TSH 水平大于 10.0 mU/L)42 例,另选取门诊健康体检人群 40 例作为对照组。轻度 SCH 组 58 例患者,年龄 27~69 岁,平均(52.5±11.4)岁,其中男 8 例、女 50 例,吸烟 4 例,平均空腹血糖为(4.71±0.39)mmol/L。重度 SCH 组 42 例患者,年龄 33~69 岁,平均(50.5±10.9)岁,其中男 5 例、女 37 例,吸烟 2 例,平均空腹血糖为(4.80±0.41)mmol/L。对照组

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2015211C175)。

作者简介:张丽,女,主治医师,主要从事内分泌方向的相关研究。 [△] 通讯作者, E-mail:germanywork@163.com。

40例健康体检人群,年龄24~69岁,平均(49.7±13.0)岁,其中男7例、女33例,吸烟4例,平均空腹血糖为(4.68±0.44)mmol/L。3组研究对象在年龄、性别、吸烟情况和平均空腹血糖的比较上,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)SCH患者的诊断主要根据实验室检查结果,患者的FT3、FT4水平正常,TSH的高于正常水平;(2)患者年龄18~69岁;(3)诊断标准参考滕卫平^[4]的SCH诊断标准;(4)入组前均签订知情同意书,符合医学伦理要求。

1.2.2 排除标准 (1)合并严重的心、肝、肾及造血系统疾病的患者;(2)垂体瘤患者;(3)高血脂症、糖尿病患者;(4)妊娠及哺乳期妇女;(5)近期应用含碘药物(胺碘酮、甲状腺激素抑制剂、激素等)的患者。

1.3 观察指标及检测方法

1.3.1 观察指标 平均动脉压(MAP)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、FT3、FT4、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、颈动脉内膜中层厚度(CIMT)。

1.3.2 检测方法 所有入组患者晨起时采集静脉血2 mL,离

心后获得上层血清,并于4℃保存,采用日立全自动生化检测仪检测TG、TC、HDL-C、LDL-C、FT3、FT4、CRP、TNF- α ,配套试剂为罗氏公司生产的试剂盒,相关操作严格按照说明书进行。CIMT根据患者的体表血管超声呈现进行数据收集和汇总。

1.4 统计学处理 采用SAS9.0统计软件包处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素ANOVA分析,组间两两间相互比较采用SNK- q 检验;TSH水平与动脉粥样硬化因子的相关性分析采用Pearson线性相关分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3组研究对象的各种实验室指标的比较 3组研究对象的MAP、TG、FT3、FT4、TNF- α 测定值差异均无统计学意义($P>0.05$);轻度和重度SCH组患者的TC、LDL-C、CRP、CIMT测定值显著高于对照组,HDL-C测定值显著的低于对照组,且差异均有统计学意义($P<0.05$);重度SCH组患者的LDL-C、CRP、CIMT测定值显著高于轻度SCH组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 3组研究对象的各种实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组($n=40$)	轻度SCH组($n=58$)	重度SCH组($n=42$)	F	P
MAP(mm Hg)	83.00±6.90	84.10±11.30	83.70±10.50	1.094	>0.05
TG(mmol/L)	1.46±0.30	1.53±0.41	1.62±0.39	1.517	>0.05
TC(mmol/L)	3.49±1.04	4.52±1.18 Δ	4.74±1.12 Δ	8.039	<0.05
HDL-C(mmol/L)	1.40±0.21	1.22±0.18 Δ	1.17±0.16 Δ	11.194	<0.05
LDL-C(mmol/L)	2.39±0.62	2.77±0.71 Δ	3.08±0.69 $\Delta\blacktriangle$	7.059	<0.05
FT3(pmol/L)	4.30±0.35	4.42±0.41	4.51±0.39	1.142	>0.05
FT4(pmol/L)	11.50±0.76	12.08±0.83	12.11±0.71	0.985	>0.05
CRP(mg/L)	2.81±0.84	3.92±1.17 Δ	4.51±1.28 $\Delta\blacktriangle$	8.856	<0.05
TNF- α (ng/L)	0.48±0.22	0.51±0.31	0.54±0.33	0.993	>0.05
CIMT(mm)	0.62±0.20	0.85±0.28 Δ	1.15±0.31 $\Delta\blacktriangle$	16.772	<0.05

注:与对照组比较, $\Delta P<0.05$;与轻度SCH组比较, $\blacktriangle P<0.05$ 。

2.2 SCH患者的TSH水平与动脉粥样硬化因子的相关性分析 SCH患者血清TSH水平与患者的TC、LDL-C、CIMT呈正相关关系($P<0.05$),与HDL-C水平呈负相关关系($P<0.05$)。

3 讨论

SCH患者的病因相对复杂,下丘脑-垂体-甲状腺轴的调节反馈异常是导致SCH发生的重要机制,虽然无明显的临床症状,但SCH患者体内的内分泌因子,特别是甲状腺激素代谢已存在潜在的调节异常,TSH>10.0 mU/L或者TSH>15.0 mU/L,对于甲状腺滤泡上皮的刺激作用明显加强,上皮的过度增生导致滤泡分泌甲状腺激素功能亢进,晚期可出现明显减退^[5]。近年来,相关研究证实,SCH对患者的整体性影响不仅包括心血管系统、骨骼钙磷代谢以及神经系统,在脂质代谢中的调控作用同样显著^[6]。促甲状腺激素的异常分泌可在20.0~30.0 mU/L显著促进LDL-C的分解代谢,并促进肝脏合成释放HDL-C,但过高水平的TSH反而促进了LDL-C的上升

以及HDL-C的下降,呈现双向调节机制^[7-8]。研究者通过动脉血管多普勒超声以及放射免疫学检测分析发现,SCH患者的TG及TC水平在随访的3个月中随着生理性甲状腺激素的补充而明显波动,但鉴于样本量不足,统计分析未发现明显的关联性^[9-10]。然而,已经证实的是,SCH患者中合并血清高TG及高TC的比例明显增加,高于本地区人群的平均水平,本次研究重点关注了TSH水平与动脉粥样硬化因子的相关性,进而初步揭示SCH发生血脂代谢异常以及血管损伤的机制^[11]。

TNF- α 可通过刺激MAPK/NOTCH信号通路,进而促进TSH对TG或TC在靶器官的代谢,调节血脂水平^[12-13]。但本研究发现,3组患者的MAP、TG、FT3、FT4、TNF- α 测定值差异均无统计学意义($P>0.05$),在排除了高血压MAP导致的血脂代谢之后,进一步排除了TNF- α 对统计结果的影响,提高了结论的科学性。CIMT不仅可以反应颈动脉血管内皮功能损伤以及脂质过氧化程度,同时可以反应全身性的血管动脉粥样硬化程度。CRP被认为在高胆固醇导致的冠状动脉粥样硬

化以及腹主动脉粥样硬化中发挥了重要的趋化和促炎性损伤效应,导致单核细胞在内皮富集。本研究发现轻度和重度 SCH 组患者的 TC、LDL-C、CRP 明显增高,表明 SCH 患者的脂质代谢存在明显紊乱,同时血清学炎症反应因子 CRP 上升至 (4.51 ± 1.28) mg/L,而重度 SCH 组患者的相关脂质紊乱及炎症因子的改变更为明显,提示 TSH 增加特别是大于 20.0 mU/L 时,患者脂质代谢紊乱的发生率可进一步上升。通过超声检查对于 SCH 患者进行血管损伤分析,发现重度组 SCH 患者的 CIMT 达 (1.15 ± 0.31) mm,比对照组人群及轻度 SCH 组患者分别增加了 90% 和 50% 左右。经过矫正 LDL-C 及血清 TG 的差异后,CIMT 的差异仍然存在,TSH 水平较高的患者其 MIT 仍可大于 1.00 mm,并认为 TSH 是 CIMT 的独立影响因素,TSH 可以通过独立于血脂的途径影响 CIMT,TSH 在 $15.0 \sim 20.0$ mU/L 波动时,其影响最为明显^[14]。但本研究并未对此进行分析,HDL-C 作为保护性脂蛋白,在高 TSH 组患者体内降低明显,通过综合分析后发现,SCH 患者的血清 TSH 水平与患者的 TC、LDL-C、CIMT 呈正相关关系,而与 HDL-C 水平呈负相关关系。

综上所述,SCH 患者体内的高 TSH 水平促进了血脂代谢紊乱的发生,TC、LDL-C 以及 CIMT 与对预测评估 SCH 患者动脉硬化病情具有一定的临床价值。

参考文献

[1] 袁俊菲,林杰,孔维菊,等.原发性甲状腺功能减退与血清小而密低密度脂蛋白胆固醇水平的相关分析[J].国际检验医学杂志,2014,34(17):2282-2284.
 [2] 王蓓蓓,陈新焰,张杉杉,等.2型糖尿病患者TSH水平与颈动脉粥样硬化的相关性分析[J].中国生化药物杂志,2014,33(8):120-123.
 [3] 王安.亚临床甲状腺功能减退症患者血清同型半胱氨酸和脂蛋白(a)水平变化及临床意义[J].安徽医学,2013,24(4):432-434.
 [4] 滕卫平.亚临床甲状腺功能减退症[J].国际内分泌代谢杂志,2003,11(6):370-372.
 [5] 田利民,杨斌,高翠霞,等.亚临床甲状腺功能减退症患者

TSH 与动脉粥样硬化相关因子关系的研究[J].中华内分泌代谢杂志,2015,54(2):133-135.

[6] 李菲,李志红,郭淑芹,等.老年2型糖尿病患者颅内动脉粥样硬化与亚临床甲状腺功能减退的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,54(10):1052-1056.
 [7] 官娜,吕秀波,王丽红.自身免疫性甲状腺炎经左旋甲状腺素干预后血清同型半胱氨酸表达水平[J].中国实验诊断学,2015,23(2):228-229.
 [8] 戴立新.亚临床甲状腺功能减退症与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性[J].实用临床医药杂志,2014,27(15):128-129.
 [9] Gao CX, Yang B, Guo Q, et al. High thyroid-stimulating hormone level is associated with the risk of developing atherosclerosis in subclinical hypothyroidism [J]. Horm Metab Res, 2015, 47(3):220-224.
 [10] Posadas-Romero C, Jorge-Galarza E, Posadas-Sánchez R, et al. Fatty liver largely explains associations of subclinical hypothyroidism with insulin resistance, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis [J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171(3):319-325.
 [11] 陈水龙,陈炳煌,周法光,等.亚临床甲状腺功能减退症与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系[J].实用临床医药杂志,2015,19(13):19-22.
 [12] Zhang X, Shao S, Geng H, et al. Expression profiles of six circulating microRNAs critical to atherosclerosis in patients with subclinical hypothyroidism: a clinical study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(5):E766-774.
 [13] Kilic ID, Tanriverdi H, Fenkci S, et al. Noninvasive indicators of atherosclerosis in subclinical hypothyroidism [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(2):271-275.
 [14] 罗超,陈少科,李旺,等.162 600 例新生儿甲状腺功能低下症筛查情况分析[J].现代仪器与医疗,2014,22(6):33-35.

(收稿日期:2016-02-22 修回日期:2016-04-25)

(上接第 2110 页)

氢表雄酮和硫酸去氢表雄酮水平的测定及临床意义[J].检验医学与临床,2015,12(7):919-920.
 [8] 谭颖.卡泊三醇联合复方甘草酸苷治疗斑块状银屑病的临床效果[J].检验医学与临床,2015,12(14):2047-2048.
 [9] 盛国荣,谢勇,刘海琴.退银汤联合窄谱中波紫外线治疗寻常型银屑病的疗效及对外周血相关细胞因子表达水平的影响[J].中国医院药学杂志,2014,34(7):576-580.
 [10] 孙健,李东宁,阎铁夫,等.丹参注射液对小鼠鼠尾表皮细胞分化及 Th1/Th2 细胞因子的影响[J].中国皮肤性病

学杂志,2013,27(8):775-777.
 [11] 胡祥宇,杨文信.血清中肿瘤坏死因子 α 、干扰素 γ 及白介素 4 与寻常型银屑病中医辨证相关性研究[J].西南军医,2015,17(2):156-158.
 [12] 张春敏,魏国,张春红,等.中药熏蒸联合紫外线照射治疗银屑病的疗效及对血清中 Th1/Th2 型细胞因子的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2009,31(7):491-492.

(收稿日期:2016-02-14 修回日期:2016-04-15)