

不同程度亚临床甲状腺功能减退对脂代谢及糖代谢影响和心血管疾病危险性分析

吴 旻 潘韵峰 黄美先 俞灵英 陈 军

摘 要 **目的** 了解不同程度亚临床甲状腺功能减退症(SCH)对患者血脂、血糖代谢水平、胰岛素敏感性、心血管疾病危险因素的影响,从而了解它们之间的相互关系。**方法** 通过性别、年龄匹配,选择笔者医院 2005 年 6 月~2010 年 6 月 5 年间住院患者共 210 名,根据 TSH 水平,将其分为轻症组(82 位),重症组(44 位),对照组(84 位)。分别对 3 组患者的体重指数(BMI)、甲状腺功能指标(TSH, FT_3 , FT_4)、脂代谢(TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA、ApoB)、糖代谢及胰岛素抵抗参数(FBS, FINS, HOMA-IR)、心血管疾病危险因素(hsCRP)进行比较,并进行统计学分析;比较 SCH 组及对照组 TC 升高、TG 升高及患非酒精性脂肪肝患者的比率;对 SCH 患者的各观察指标变量与 TSH 进行相关性分析。**结果** 重症 SCH 组 BMI 及 FT_4 与轻症 SCH 组及对照组有显著性差异,TC、LDL-C、ApoB、FINS、CRP 在重症及轻症 SCH 组中显著增高,与对照组比较有统计学差异,TG 在重症 SCH 组比对照组显著性升高;在 SCH 组 ApoB、BMI、LDL-C、FINS、TG 与 TSH 显著正相关, FT_4 、 FT_3 与 TSH 显著负相关;TC 升高的患者比率及患非酒精性脂肪肝患者比率,SCH 组显著高于对照组。**结论** 亚临床甲状腺功能减退症已经造成了正常范围内的 FT_4 的显著升高,患者血脂水平,空腹胰岛素水平明显升高,并增加了动脉粥样硬化的危险性和肥胖的可能性,也可能是非酒精性脂肪肝的发病因素之一。SCH 虽然症状轻微,但应引起临床医生的充分重视。

关键词 亚临床甲状腺功能减退症 代谢综合征 脂代谢 胰岛素抵抗 超敏 C 反应蛋白 非酒精性脂肪肝

Hyperhomocysteinemia in Type 2 Diabetes Mellitus with Vascular Mild Cognitive Impairment Li Ying, Du Xiaohong, Wang Chuanyi, Zhao Xiaowei, Yu Hua. Department of Geriatric, The First Affiliated Hospital, Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract **Objective** To explore the effect of different degree subclinical hypothyroidism (SCH) on lipid metabolism, glycometabolism, insulin sensitivity and cardiovascular diseases risk factor. **Methods** The clinical data of 126 adult patients with subclinical hypothyroidism from June 2005 to June 2010 were selected by matching age and sex. It was a retrospective study, and statistical analysis was performed to compare the differences in severe SCH (44 patients), mild SCH (82 patients) and control group (84 patients) from BMI, TSH, FT_3 , FT_4 , TC, TG, HDL-C, LDL-C, ApoA, ApoB, FBS, FINS, HOMA-IR and hsCRP. Correlation analysis was estimated between TSH and above parameter in patients with SCH. **Results** BMI and FT_4 were significantly different in patients with severe SCH as compared with mild SCH and control group. TC, LDL-C, ApoB, FINS, CRP was significantly higher in the mild and severe SCH group as compared to the control group. There was significant difference in TG between severe SCH and control group. TSH was found to have positive correlation with ApoB, BMI, LDL-C, FINS, TG in SCH. Patients with SCH exhibited elevated incidence rate of nonalcohol fatty liver and hypercholesterolemia. **Conclusion** Subclinical hypothyroidism would lead to heighten FT_4 in normal limits. Patients exhibited elevated serum Lipid and FINS. SCH easily progress nonalcohol fatty liver and atherosclerosis. It is important to pay close attention to SCH for clinician.

Key words Subclinical hypothyroidism; Metabolism syndrome; Lipid metabolism; Insulin resistance; High sensitive C reactive protein; Nonalcohol fatty liver

我们在临床中常常发现一些患者血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)与游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3)在正常范围内,但促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平大于 4.5 mIU/L 或更高,这时体内其实已存在甲状腺激素

合成和分泌不足,但由于代偿性 TSH 分泌增多,使甲状腺功能保持正常,亦无明显临床症状,即亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH)阶段^[1]。SCH 临床症状虽然轻微,但对机体血脂,血糖等代谢均可产生一定影响,尤其对胰岛素敏感性、心血管疾病的关系尚不明确,研究也甚少,通过对笔者医院 126 位诊断为 SCH 住院患者的甲状腺功能,脂代谢及糖代谢水平,胰岛素抵抗,心血管危险因素水

作者单位:310006 杭州市第一人民医院感染内科(吴旻、潘韵峰、黄美先);内分泌科(俞灵英、陈军)

平进行分析比较,阐明其间的相互关系,以指导临床。

资料与方法

1. 资料:(1)选择标准:根据 2004 年美国内分泌协会对 SCH 的诊断标准^[1]:血清 TSH > 4.5 mIU/L, FT₄ 在正常参考范围内,并排除以下疾病引起的 TSH 升高:①左旋甲状腺素治疗者;②处在严重疾病或破坏性甲状腺炎的痊愈期;③肾上腺功能不全;④正接受人类重组 TSH 注射;⑤有抗鼠蛋白的嗜异性抗体存在;⑥中枢性甲状腺功能减退等。(2)选择方法及分组:根据以上标准,共收集到笔者医院 2005 年 6 月~2010 年 6 月 5 年间 SCH 住院患者 262 名,其中 TSH ≥ 10 mIU/L (重度 SCH 组) 44 名;TSH 为 4.5 ~ 10 mIU/L 218 名,根据性别,年龄与 TSH ≥ 10 mIU/L 患者匹配,选取 82 名 TSH 为 4.5 ~ 10 mIU/L 患者(轻度 SCH 组);再在同期住院患者中根据性别,年龄与 TSH ≥ 10 mIU/L 患者匹配,选取 84 名患者作为对照组。所有选择病人均除外 1 型及 2 型糖尿病,动脉粥样硬化,其他自身免疫疾病,长期大量饮酒及服用药物(锂、碘、胺碘酮,调脂药物)患者。3 组患者在性别构成比,年龄上无统计学差异,两两比较 TSH 均有显著性差异(表 1)。

表 1 3 组患者基本资料及甲状腺激素水平、
体重指数比较($\bar{x} \pm s$)

项目	SCH 组		对照组
	TSH (4.5 ~ 10 mIU/L)	TSH (≥ 10 mIU/L)	
<i>n</i>	82	44	84
女性构成比(%)	56.2	70	60.9
年龄(岁)	52.3 ± 17.2	55.6 ± 17.1	54.2 ± 16.7
BMI(kg/m ²)	22.71 ± 3.25	25.23 ± 2.32 ^{ab}	22.12 ± 2.71
TSH(mIU/L)	5.58 ± 1.23 ^c	13.25 ± 1.78 ^{cd}	1.93 ± 0.80
FT ₃ (pmol/L)	4.00 ± 0.36	3.77 ± 0.11	4.18 ± 0.32
FT ₄ (pmol/L)	13.98 ± 2.15	10.78 ± 1.01 ^{cb}	15.32 ± 3.74

与对照组比较,^a*P* < 0.05, ^c*P* < 0.01; 与 TSH (4.5 ~ 10 mIU/L) 比较, ^b*P* < 0.05, ^d*P* < 0.01

2. 方法:(1)观察指标:分别对 3 组患者的体重指数(BMI),甲状腺功能指标(TSH, FT₃, FT₄),血脂参数[总胆固醇(TC),三酰甘油(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)],低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),载脂蛋白 A(ApoA),载脂蛋白 B(ApoB),血糖及胰岛素抵抗参数[空腹血糖(FBS),空腹胰岛素(FINS)],稳态模型的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance, HOMA-IR),心血管疾病危险因子(超敏 C 反应蛋白, hsCRP)进行比较,并进行统计学分析。其中 HOMA-IR 计算公式为: HOMA-IR = FBS (mmol/L) × FINS (mIU/L) / 22.5。(2)比较 SCH 组及对照组, TC 升高, TG 升高及患非酒精性脂肪肝患者的比率,并进行统计学分析。非酒精性脂肪肝诊断依据 B 超, 标准参考中华医学会 2010 年非酒精性脂肪性肝病诊疗指南^[2]。(3)相关性分析:对 126 名 SCH 患者的各观察指标变量与 TSH 进行相

关性分析。(4)仪器与试剂:采用固相化学发光酶免疫分析法(ICMA)检测 TSH、FT₃、FT₄、FINS, 仪器为美国 DPC 的化学发光免疫分析仪;应用美国 Beckman CX4CE 全自动生化分析仪测定 TC、TG、LDL-C、HDL-C、ApoA、ApoB, 试剂盒由日本第一化学公司和北京利德曼公司提供。FBG 采用 Beckman - unicel Dxc800 生化分析仪测定;hsCRP 采用免疫比浊法测定, 试剂盒由伊利康生物技术有限公司提供。(5)统计学方法:应用 SPSS14.0 软件进行统计处理。①各组数据均符合正态分布,采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用单因素方差分析法;②计数资料比较应用 Pearson χ^2 检验;③采用 Spearman 等级相关分析,判断各指标变量与 TSH 的相关性。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

三组患者 BMI、甲状腺功能、血脂参数、血糖及胰岛素抵抗参数及心血管疾病危险因子各指标比较见表 1、表 2。各组均数比较,随着 TSH 的升高, BMI, TG, LDL-C, ApoB, FINS, HOMA-IR, hsCRP 相应升高, FT₃、FT₄、HDL-C 逐渐下降。重症 SCH 组 BMI 及 FT₄ 与轻症 SCH 组及对照组比较有显著性差异;而 FT₃ 组间无统计学差异。重症及轻症 SCH 组在 TC、LDL-C、ApoB、FINS、CRP 与对照组比较有显著性差异;TG 在重症 SCH 组比对照组显著性升高,而轻症 SCH 组比对照组有升高,但无统计学意义;恰恰相反, TC 在轻症 SCH 组升高程度却比重症 SCH 组明显,但无统计学意义。

TG 升高及患非酒精性脂肪肝患者比率在 SCH 组与对照组比较见表 3。表现为 TC 升高的患者比率及患非酒精性脂肪肝患者比率, SCH 组明显高于对照组,且有显著性差异。而 TG 升高患者比率, SCH 组高于对照组,但无统计学意义。

表 2 三组患者血脂,血糖及胰岛素抵抗参数及
心血管疾病危险因子比较($\bar{x} \pm s$)

项目	SCH 组		对照组
	TSH (4.5 ~ 10 mIU/L)	TSH (≥ 10 mIU/L)	
TC (mmol/L)	5.82 ± 2.18 ^a	5.26 ± 1.23 ^a	4.41 ± 1.22
TG (mmol/L)	1.52 ± 0.86	2.06 ± 0.89 ^a	1.21 ± 0.40
HDL-C (mmol/L)	1.10 ± 0.41	1.05 ± 0.25	1.23 ± 0.67
LDL-C (mmol/L)	3.47 ± 1.71 ^a	3.68 ± 0.58 ^b	2.61 ± 1.12
ApoA (mmol/L)	1.37 ± 0.42	1.35 ± 0.37	1.32 ± 0.31
ApoB (mmol/L)	1.21 ± 0.57 ^b	1.23 ± 0.27 ^b	0.75 ± 0.43
FBS (mmol/L)	4.86 ± 0.46	4.95 ± 0.32	5.01 ± 0.53
FINS (mIU/L)	6.02 ± 2.35 ^b	6.14 ± 1.07 ^b	4.43 ± 3.02
HOMA-IR	1.35 ± 0.43	1.40 ± 0.23	1.17 ± 0.48
CRP (mg/L)	2.03 ± 0.32 ^b	2.13 ± 0.21 ^b	1.08 ± 0.25

与对照组比较, ^a*P* < 0.05, ^b*P* < 0.01

表 3 SCH 组及对照组 TC、TG 升高及患非酒精性脂肪肝患者比率比较[*n*(%)]

组别	TC 升高	TG 升高	非酒精性脂肪肝
SCH 组(<i>n</i> = 126)	46(36.5)	34(27.0)	41(32.5)
对照组(<i>n</i> = 84)	22(26.2)	19(22.6)	9(11.9)
<i>U</i> (<i>P</i>)	2.62(<0.01)	1.18(>0.05)	7.14(<0.01)

各观察指标变量与 TSH 进行相关性分析: ApoB ($r = 0.36, P < 0.01$), BMI($r = 0.32, P < 0.01$), LDL - C($r = 0.26, P < 0.01$), FINS($r = 0.21, P < 0.05$), TG($r = 0.18, P < 0.05$)与 TSH 显著正相关; FT₄($r = -0.23, P < 0.01$), FT₃($r = -0.20, P < 0.05$)与 TSH 显著负相关;而 CRP ($r = 0.16, P > 0.05$), HOMA - IR($r = 0.13, P > 0.05$), TC($r = 0.11, P > 0.05$), ApoA($r = -0.05, P > 0.05$), FBS($r = -0.08, P > 0.05$), HLD - C($r = -0.10, P > 0.05$)与 TSH 无显著相关性。

讨 论

从本研究的结看,在 TSH 有显著差异的情况下,3 组间的 FT₃、FT₄ 其实已经产生了相应的下降,尤其是在重症 SCH 组,FT₄ 水平尽管仍在正常范围,但较其他两组有显著性下降。如果从甲状腺素和促甲状腺素在血液循环中的清除动力学来看,FT₄ 的半衰期为 7 天,FT₃ 为 1 天,而 TSH 仅不到 1h^[3]。可以推断如果甲状腺素水平的确能满足机体需要,TSH 应恢复至正常范围。所以在 SCH 患者,TSH 升高应意味着血循环中的甲状腺素浓度不足,应被视为轻度甲状腺功能减退,并可导致组织水平的病理性改变。

我们发现 SCH 组,TC、LDL - C 和 ApoB 明显升高,TG 在重症 SCH 中也有显著升高,且与 TSH 有显著正相关(除 TC 外)。这可能与 SCH 患者肝细胞上的 LDL 受体数目和活性减低,造成体内 LDL 依赖受体的降解途径受损有关,从而引起血 LDL - C 和 ApoB 水平升高,LDL 的主要脂质成分既是 TC^[4];其次 SCH 时,胆固醇排泄速度的降低远大于其合成降低水平;同时,流向肝脏的游离脂肪酸增多导致极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL - C)产生增多,继而形成高 TG 血症^[4]。但令人费解的是,TC 在轻度 SCH 组是明显升高的,而在 TSH > 10mIU/L 的重度 SCH 升高水平不明显,比轻度 SCH 组反而有所下降,这与 Walsh 等研究一致^[5]。这究竟是抽样误差造成的,还是确实存在普遍性,值得进一步研究。

我们还发现,SCH 患者中脂肪肝的检出率较对照组显著增加,我们在选择患者时已除外了长期大量

饮酒者,即酒精性脂肪肝患者。由此可见,亚临床甲减增加了非酒精性脂肪性肝病的发生。也有报道发现脂肪肝人群甲状腺激素水平低下,甲状腺功能减退发生率高^[6,7]。甲状腺功能减退究竟是脂肪肝的病因还是结果,其中的关系尚无定论。国内有将甲状腺功能减退长期误诊为脂肪肝,通过甲状腺激素替代治疗后,脂肪肝明显好转的个案报道,最近有研究发现,通过调控甲状腺激素的受体表达,可以显著改变小鼠肝脏脂肪组织含量,说明甲状腺激素水平的提高对脂肪肝有逆转作用^[8,9]。所以,我们推测甲状腺激素水平的降低在非酒精性脂肪性肝病发病中起病因学的作用,临床中要引起足够的重视。

hsCRP 是一种高灵敏的急性时相反应蛋白,在组织损伤和炎症反应时,浓度迅速增加,它常常被用来监测冠脉疾病及动脉粥样硬化发生的危险性。本研究中,SCH 患者 hsCRP 比对照组明显升高,表明 TSH 低下,心血管系统的低水平炎症反应已经悄然发生。但这是否是亚临床甲状腺功能减退症患者合并心血管系统炎症反应的一大标志,尚需更大规模的研究来明确^[10]。另一些研究则认为代谢综合征患者的 hsCRP 水平增高是出现亚临床甲状腺功能减退症的一个危险因素,但甲状腺功能减退、代谢综合征、系统性炎症 3 者之间的相关性是否会转变成为混合的心血管系统危险因素尚不确定^[11]。同时甲状腺激素的缺乏所带来的血脂异常,尤其是 LDL - C 的升高,也是心血管动脉粥样硬化的一大危险因素^[10]。因此,可以认为亚临床甲状腺功能减退症参与了动脉粥样硬化的形成和发展。

我们还发现 SCH 组患者的空腹胰岛素水平较对照组明显升高,且与 TSH 有显著正相关。HOMA - IR 组间有相应升高,但无统计学差异,而空腹血糖无明显变化。在前期选择病例时,我们已经除外了糖尿病(包括 1 型与 2 型)患者,因此糖尿病患者可能出现的免疫异常、胰岛素抵抗以及甲状腺激素水平的低下,对本次研究没有影响。由此可以认为,SCH 患者在血糖异常出现之前,已经出现了较高的空腹胰岛素水平,但仍无明显的胰岛素抵抗。随着甲状腺激素(FT₃、FT₄)异常的出现,是否会出现明显的胰岛素抵抗仍需进一步研究。SCH 与 2 型糖尿病关系研究甚少,但我们知道,甲亢患者可产生明显的胰岛素抵抗^[12],因为甲状腺激素是一种重要的胰岛素对抗激素,对胰岛功能有双重影响,既可以加快胰岛素降解,同时又可以改变机体对胰岛素的敏感性。一些研究

也发现, SCH 在 2 型糖尿病患者中是一种较为普遍的现象^[13]。那么, SCH 患者为什么会出现空腹胰岛素水平的明显升高,这是否与血脂及游离脂肪酸水平的升高相关,还有低水平的炎症反应(hs - CRP 升高)可能对空腹高胰岛素血症也产生了影响,而并非亚临床甲减的直接结果,这仍需我们进一步探讨^[14]。

另外,本研究也证实肥胖指数(BMI)与 TSH 高度正相关,且在重症 SCH 组显著升高。有研究曾长期观察(5 年)发现,这种相关性在短期内(6 个月)不存在,而在长时期内却表现明显,认为 TSH 和体重的相关性是由细微代谢改变的长期积累引起,甚至有用小剂量 T₃ 治疗腹型肥胖有效的相关报道。

从以上分析不难发现,在 SCH 患者,血脂、血糖水平及心血管疾病三者间相互联系,互为因果。比如,在胰岛素抵抗的患者 TSH 与血脂的关系加强,即使 TSH 的微小变化都会引起血脂明显改变。而血脂水平的升高,也会降低胰岛素的敏感性及增加心血管疾病的危险性。同时炎症反应的发生可对空腹高胰岛素水平产生影响。可见,亚临床甲状腺功能减退症不仅使体内代谢微环境发生改变,也可导致组织水平的病理性改变,且具有隐蔽、持久的特点。临床医生要引起高度重视。

参考文献

- 1 Surks M I, Ortiz E, Daniels GH, *et al.* Subclinical thyroid disease: scientific review and guide lines for diagnosis and management. JAMA, 2004, 291(2): 228 - 238
- 2 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 163 - 166
- 3 史铁繁. 协和内分泌和代谢学. 2 版. 科学出版社, 2000: 1012
- 4 Sasaki S, Kawai K, Honjo Y, *et al.* Thyroid hormones and lipid me

- tabolism[J]. Nippon Rinsho, 2006, 64(12): 2323 - 2329
- 5 Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, *et al.* Thyroid dysfunction and serum lipids: a community based study[J]. Clin Endocrinol, 2005, 63(6): 670 - 675
- 6 谢玲珂, 高燕明, 卢桂芝, 等. 亚临床甲状腺功能减退症与高脂血症及非酒精性脂肪肝的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(6): 554 - 557
- 7 Liangpunsakul S, Chalasani N, Is hypothyroidism a risk factor for non - alcoholic steatohepatitis[J]. Clin Gastroenterol, 2003, 37: 340 - 343
- 8 Perra A, Simbua G, Simbula M, *et al.* Thyroid hormone (T₃) and TR-beta antagonist GC - 1 inhibit/reverse nonalcoholic fatty liver in rats[J]. FASEB, 2008, 22(8): 2981 - 2989
- 9 Zhu X, Cheng SY, *et al.* New insights into regulation of lipid metabolism by thyroid hormone[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2010, 17(5): 408 - 413
- 10 Duntas L H, Wartofsky L. Cardiovascular Risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. what is the evidence? [J]. Thyroid, 2007, 17(11): 1075 - 1084
- 11 Shanthappa GP, Kumar AA, Jayachandran V, *et al.* Association between primary hypothyroidism and metabolic syndrome and the role of C reactive protein: a cross - sectional study from South India[J]. Thyroid Res, 2009, 2(1): 2
- 12 洪靖. 甲状腺疾病与糖尿病(J). 国外医学·内分泌学分册, 2001, 21(4): 177 - 179
- 13 Chubb SA, Davis WA, Inman Z, *et al.* Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 62(4): 480 - 486
- 14 Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, *et al.* Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high - sensitive reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia[J]. Endocrinol J, 2005, 52(1): 89 - 94

(收稿: 2010 - 11 - 05)

(修回: 2011 - 06 - 02)

《医学研究杂志》启用远程稿件处理系统启事

《医学研究杂志》(原名《医学研究通讯》)于 1972 年创刊,是由卫生部主管,中国医学科学院主办的国家级医学学术刊物。中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊。中文科技期刊数据库统计源期刊,中文科技期刊数据库核心期刊,中国学术期刊全文数据库收录期刊,中国学术期刊引证报告统计源期刊。

《医学研究杂志》已经启用远程稿件处理系统,请各位作者登陆《医学研究杂志》网站: <http://www.yxyjzz.cn>, 注册登陆投稿系统,填写作者相关信息后进行投稿。咨询电话: 010 - 52328679(单政编辑)。

《医学研究杂志》编辑部