

· 综 述 ·

亚临床甲状腺功能减退症与冠心病相关性研究进展

陈 惠¹综述,胡 蓉²审校

(1. 重庆市涪陵区中山医院内科 408000; 2. 重庆医科大学附属第二医院心内科 400010)

关键词:冠心病;甲状腺功能减退症;血小板聚集;血小板活化;血脂异常

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.26.046

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)26-2693-03

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)已成为当今严重危害人类健康、影响人们生活质量的最常见心血管疾病之一。冠心病的形成是多种危险因素共同作用的结果。亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SH)在一般人群中的患病率为3%~8%,并与年龄呈正相关,在60岁以上妇女中可达20%,65岁以上的男性患病率与女性接近^[1-2]。SH可隐蔽与持续地造成靶组织及靶器官损害,它是动脉粥样硬化的元凶。现将SH与冠心病的发生及发展的相关性作一综述。

1 SH与冠心病危险因素的相关性

1.1 SH与血小板参数(MPV)的相关性 MPV是评价血小板功能和活性的标志。血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)是血小板体积差异程度的一个参数。血小板活化及聚集是冠心病主要的病理生理过程。大量前瞻性临床研究已经证实,平均MPV是冠心病的一个新的独立危险因素。Yilmaz等^[3]研究显示,血小板计数、血浆三酰甘油(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)外的其他代谢参数水平均相似($P>0.05$),SH组血浆TG水平和MPV显著高于对照组,而HDL-C水平显著低于对照组($P<0.05$),MPV值与抗甲状腺过氧化物酶抗体水平显著相关。当SH患者的甲状腺功能恢复正常后,其MPV值有所下降,但仍高于对照组。亚临床甲状腺功能减退易导致血小板活性和MPV增加,进而使患者心血管并发症发生风险增加。Erikci等^[4]研究报道,SH组MPV和血小板分布宽度明显高于对照组。Coban等^[5]的研究结论与此相同,并发现SH组的甲状腺过氧化物酶抗体水平与MPV水平呈正相关。

1.2 SH和血压的相关性 SH和血压的相关性仍存争议,且未引起足够的关注。Duan等^[6]研究显示,在校正年龄、性别、体质量指数和吸烟状态后,SH组、亚甲状腺功能亢进(甲亢)组的收缩压、舒张压、脉压和甲状腺功能(甲功)正常组之间差异无统计学意义。Adrees等^[7]研究发现,SH组收缩压、舒张压水平明显高于甲功正常组,并且经过L-T4治疗后SH组的血压均下降至与正常组相当。

1.3 SH与血脂的相关性 SH和血脂紊乱的关系仍有争议,尚未达成共识。但SH与内皮功能障碍、动脉粥样硬化、心肌梗死有关,血脂异常在其间扮演了重要角色。有研究认为,SH常伴有血清中致动脉粥样硬化脂质的改变,表现在总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、TG、脂蛋白(a)[Lp(a)]增高及HDL-C降低。Toruner等^[8]研究发现,SH患者无论促甲状腺激素(TSH) ≥ 10 mIU/mL还是TSH < 10 mIU/mL($P>0.05$),SH组血浆TC、LDL-C和TG均明显高于对照组。Adrees等^[9]报道,SH组的TC、TG、LDL-C和Lp(a)均明显高于甲功正常组。校正年龄因素后,血清TSH每升高1.0 mU/

L,女性患者血清TC将相应上升0.09 mmol/L,男性患者上升0.16 mmol/L^[10]。Ganotakis等^[11]研究发现,TSH水平增高组的TC、HDL-C、TC/HDL-C比值、Lp(a)、ApoA-I、ApoB100以及ApoB/ApoA-I比值等的平均值与TSH水平正常组无明显差异。经过甲状腺素治疗后,SH妇女的甲功均恢复正常,此时其TC、LDL-C、TC/HDL-C比值、ApoB、Lp(a)水平均得到明显改善。甲状腺素替代治疗可以显著改善SH患者的血脂水平,尤其是可以明显减少LDL-C和Lp(a)的水平。

1.4 SH与血管内皮功能的相关性 冠状动脉内皮损伤是冠心病发生的始动环节,可引起冠状动脉血管收缩和血管内血栓形成,是冠心病急性发作和加重的重要因素。Shakoor等^[12]研究发现,SH组内皮祖细胞数目较甲功正常组显著减少($P<0.001$)。Dagre等^[13]报道,SH可以通过促使内皮功能紊乱而参与心血管疾病的发生发展,经LT4替代治疗后,内皮功能紊乱得以明显改善。Shavdatuashvili等^[14]研究发现,血流介导的内皮依赖性血管舒张功能在甲功正常组(10.7+/-0.8%)明显高于SH组(6.5+/-0.5%)和甲减组(5.2+/-0.4%),且TSH水平与内皮依赖性血管舒张功能呈负相关。

2 SH与心功能

心肌是甲状腺激素作用的主要靶器官。SH可以通过抑制心肌细胞肌质网的钙泵活性来直接损害心脏舒张功能,使左室舒张速度减慢,运动时可以严重影响心室的充盈,从而导致左室收缩功能紊乱。另一方面,SH使血管反应性改变,运动时不能适当的减低全身血管阻力,也是导致心脏收缩功能受损的原因。Mishra等^[15]报道,与对照者相比,SH患者的左室舒张功能明显减退,经过LT4替代治疗后得以明显逆转。Kosar等^[16]研究发现,SH可使左心室和右心室的舒张功能均受损。Iacoviello等^[17]报道,单变量回归分析TSH、FT3、FT4以及FT3/FT4与心力衰竭病情进展有关,多变量分析只有TSH是和心力衰竭病情进展相关的连续性变量,也只有SH仍与心力衰竭病情进展有关。

3 SH与冠心病的相关临床研究

Hak等^[19]报道,SH是动脉粥样硬化和心肌梗死的独立危险因素,其危险度分别为1.7[95%CI,1.1~2.6]和2.3[95%CI,1.3~4.0]。Walsh等^[20]的研究结论与此相同。Rodondi等^[21]研究表明,SH和具有较高水平TSH(> 10 mIU/L)人群的心血管事件和心血管死亡危险增加。但Sgarbi等^[22]研究发现,SH和全因病死亡率相关,但与心血管疾病、心血管病死率之间无相关性。Razvi等^[23]报道,SH组缺血性心脏病发病率显著高于对照组[校正危险比1.76(95%CI,1.15~2.71), $P=0.01$]。缺血性心脏病病死率也显著高于对照组[危险比1.79,(95%CI 1.02~3.56), $P=0.05$]。Park等^[24]研究发现,在校

正年龄、性别、体质量指数、急诊手术、心肺旁路移植术、联合瓣膜术、术前肌酐水平、左心室收缩功能异常、未使用 β 受体阻滞剂后,SH患者术后心房纤颤发生率高于甲功正常患者。周飞华等^[25]和周健等^[26]报道,SH是冠心病多支病变的危险因素之一。

4 展 望

SH可以从多方面加速动脉粥样硬化的形成与发展,并可损害心脏的收缩、舒张功能,促进心血管事件的发生。但以上病理性改变的可逆性又是SH的另一大特点,所以,如何予以及时而适当的治疗成为目前的重要课题,需长期多中心、大样本的前瞻性研究。为广大临床医师进行针对性的预防与治疗SH提供有力的依据。

参考文献:

- [1] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population(1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES III)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(2): 489-499.
- [2] Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism[J]. *Thyroid*, 2008, 18(3): 303-308.
- [3] Yilmaz HY, Ertu Rul Z, Ertu Rul BL, et al. Mean platelet volume in patients with subclinical hypothyroidism[J]. *Platelets*, 2011, 22(2): 143-147.
- [4] Erikci AA, Karagoz B, Ozturk A, et al. The effect of subclinical hypothyroidism on platelet parameters[J]. *Hematology*, 2009, 14(2): 115-117.
- [5] Coban E, Yazicioglu G, Ozdogan M. Platelet activation in subjects with subclinical hypothyroidism[J]. *Med Sci Monit*, 2007, 13(4): CR211-CR214.
- [6] Duan Y, Peng W, Wang X, et al. Community-based study of the association of subclinical thyroid dysfunction with blood pressure[J]. *Endocrine*, 2009, 35(2): 136-142.
- [7] Adrees M, Gibney J, El-Saeity N, et al. Effects of 18 months of L-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2009, 71(2): 298-303.
- [8] Toruner F, Altinova AE, Karakoc A, et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism[J]. *Adv Ther*, 2008, 25(5): 430-437.
- [9] Adrees M, Gibney J, El-Saeity N, et al. Effects of 18 months of L-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2009, 71(2): 298-303.
- [10] Bindels AJ, Westendorp RG, Frölich 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.
- [11] Ganotakis ES, Mandalaki K, Tampakaki M, et al. Subclinical hypothyroidism and lipid abnormalities in older women attending a vascular disease prevention clinic: effect of thyroid replacement therapy[J]. *Angiology*, 2003, 54(5): 569-576.
- [12] Shakoor SK, Aldibbiat A, Ingoe LE, et al. Endothelial progenitor cells in subclinical hypothyroidism: the effect of thyroid hormone replacement therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1): 319-322.
- [13] Dagne AG, Lekakis JP, Protogerou AD, et al. Abnormal endothelial function in female patients with hypothyroidism and borderline thyroid function[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 114(3): 332-338.
- [14] Shavdatuashvili T. Lipoprotein profile and endothelial function in patients with subclinical and overt hypothyroidism[J]. *Georgian Med News*, 2005(129): 57-60.
- [15] Mishra TK, Routray SN, Das S, et al. Left ventricular dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and its reversibility after hormone therapy[J]. *J Assoc Physicians India*, 2005, 59: 943-946.
- [16] Kosar F, Sahin I, Turan N, et al. Evaluation of right and left ventricular function using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism[J]. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28(8): 704-710.
- [17] Iacoviello M, Guida P, Guastamacchia E, et al. Prognostic role of sub-clinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(26): 2686-2692.
- [18] Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137(11): 904-914.
- [19] Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study[J]. *Ann Intern Med*, 2000, 132(4): 270-278.
- [20] Walsh J P, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(21): 2464-2472.
- [21] Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality[J]. *JAMA*. 2010, 304(12): 1365-1374.
- [22] Sgarbi JA, Matsumura LK, Kasamatsu TS, et al. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese-Brazilian thyroid study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(3): 569-577.
- [23] Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, et al. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(4): 1734-1740.
- [24] Park YJ, Yoon JW, Kim KI, et al. Subclinical hypothyroidism might increase the risk of transient atrial fibrilla-

tion after coronary artery bypass grafting[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(6):1846-1852.

[25] 周飞华, 周润锁, 孙涛, 等. 老年 SH 患者甲状腺激素水平与冠心病相关性探讨[J]. *放射免疫学杂志*, 2007, 20(3): 206-207.

· 综 述 ·

[26] 周健, 常志文, 潘素芳. 亚临床甲状腺功能减退症与冠心病的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2008, 22(6): 323-324.

(收稿日期: 2011-03-09 修回日期: 2011-04-22)

脉压与心脑血管疾病的关系及预后

刘 辉 综述, 邓昌明 审校

(重庆医科大学第二附属医院心血管内科 400010)

关键词: 脉压; 心脑血管疾病; 预测

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.26.047

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)26-2695-03

国内外流行病学和临床研究表明, 收缩压、舒张压及平均动脉压是心脑血管疾病危险因素的预测因子^[1]。脉压与心脑血管疾病的发生及预后是近年来研究的热点问题, 它亦是心脑血管疾病的独立危险因素^[2]。现将近年来的脉压与心脑血管疾病的发生及预后的关系综述如下。

1 脉压与心脑血管疾病的相关性

大量研究证实, 脉压与动脉粥样硬化性心血管疾病相关。Montalcini 等^[3]应用超声对 252 例绝经后妇女进行颈动脉检查显示, 颈动脉内膜中层厚度与脉压显著相关, 脉压是绝经后妇女颈动脉粥样硬化的独立危险因素。脉压增大会加速动脉粥样硬化, Raitakari 等^[4]研究了 2 146 例芬兰青年人脉压与颈动脉内膜中层厚度表明, 脉压与颈动脉内膜增厚具有显著相关性, 脉压每增加 10 mm Hg, 颈动脉内膜中层厚度增加 0.008 mm。García-Ortiz 等^[5]研究也证实, 脉压是血管和靶器官损害的有力预测指标。脉压增大的同时增加了血栓性事件的风险, 一项对 11 128 例患有 2 型糖尿病(无心脑血管疾病)的患者(50~74 岁)的随访研究显示, 脉压增大是 2 型糖尿病患者心脑血管疾病风险的独立预测因子, 降低脉压使心脑血管疾病风险显著降低^[6]。脉压增大将会增加患者心脑血管事件风险, Weiss 等^[7]研究了住院高龄患者脉压与死亡率(各种原因所致死亡)的关系显示, 脉压大于 62.5 mm Hg 是老年住院患者死亡的独立预测指标。

1.1 脉压与心血管疾病 近 10 年来, 有大量研究证实, 脉压是心血管事件的独立预测因子, 特别是近 3 年关于脉压与心血管疾病关系和预后的研究更为深入^[8-9]。Hadaegh 等^[10]研究结果表明, 糖尿病患者(年轻和老年)脉压与心血管疾病显著相关, 是心血管疾病预后的独立预测因子。王剑利等^[11]研究了脉压水平与心脏性猝死(SCD)风险的相关性显示, 基线脉压水平与 SCD 事件呈正相关, 脉压大于或等于 60 mm Hg 者发生 SCD 事件是脉压小于 60 mm Hg 者的 2.139 倍。Javed 等^[12]研究发现, 脉压是冠状动脉病变严重程度独立而显著的预测因子。曾玮等^[13]研究发现, 脉压与冠状动脉病变严重程度表明, 老年高血压合并冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的患者随着脉压的升高, 冠状动脉粥样硬化严重程度加重, 冠状动脉粥样硬化严重程度与脉压高低密切相关, 提示严格控制脉压可能有助于延缓和阻止冠状动脉病变的进展。Russo 等^[14]研究脉压与慢性肾病患者冠状动脉钙化的关系后发现, 对于慢性肾

病伴有亚临床冠状动脉钙化的患者, 可通过脉压来识别这类患者, 在冠状动脉病变进一步加重及早进行干预, 可延缓冠状动脉病变进一步发展。Nikolov 等^[15]对 973 例冠状动脉搭桥手术患者术后长期生存率与脉压的关系进行研究后发现, 基线脉压增大与冠状动脉搭桥术后长期生存率降低显著相关。Fontes 等^[16]研究同样表明, 脉压增大是冠状动脉搭桥术后各种致死及非致死性心血管并发症独立的预测因子。Fang 等^[17]研究了脉压与腹膜透析患者死亡率结果显示, 脉压增大会增加透析患者心血管死亡的风险, 脉压每增加 1 mm Hg, 心血管死亡风险增加 4.1%。脉压与心脑血管疾病的发生及预后存在着显著的相关性。

1.2 脉压与脑血管疾病 脉压与脑血管疾病的关系目前研究较少, 且研究结果存在较多的争议。Zhang 等^[18]研究了 29 970 例年龄大于或等于 35 岁的农村地区人口脉压和脉压指数与脑卒中的关系显示, 脉压和脉压指数均与脑卒中密切相关, 脉压的预测价值优于脉压指数。高志广等^[19]进行的流行病学研究显示, 脉压随着年龄的增加而升高, 校正其他因素后, 脉压为 60~69 mm Hg 者脑卒中患病率明显增加, 且独立于收缩压。虽然上述两项研究均表明, 脉压与脑卒中存在相关性, 但并没有分别对脉压与出血性脑卒中和缺血性脑卒中的关系进行研究。Ju 等^[20]研究提示, 脉压增大与脑出血呈显著相关, 而与缺血性脑卒中无明显相关。而 Zheng 等^[21]研究结果显示, 脉压和平均动脉压均与缺血性脑卒中相关, 但脉压对缺血性脑卒中的预测需依赖于平均动脉压。由此看来, 脉压与缺血性脑卒中的关系尚需进一步研究。

2 脉压的预测价值

脉压与心脑血管疾病存在着相关性, 尤其是脉压与心血管疾病存在明显的相关性, 脉压是心血管事件独立且显著的预测因子。同样作为心血管疾病危险预测因子的收缩压、舒张压及平均动脉压, 与脉压相比, 其预测价值目前尚存争议。Franklin 等^[2]研究认为, 年龄在 50~79 岁的人群无论是收缩压还是舒张压, 预测冠心病风险的价值皆不如脉压。Fernández-Escribano Hernández 等^[22]研究表明, 在老年人群中, 脉压增大与心血管疾病的关系最为密切。Bangalore 等^[23]的研究结果与其不一致。Mosley 等^[24]的研究则提示, 在所有年龄段中, 脉压对心血管事件的预测价值均弱于收缩压及舒张压, 这种情况在小于 50 岁的人群中更为显著。Baena-Diez 等^[25]研究认为, 作为