

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.30.018

## 亚临床甲状腺功能减退症对心血管疾病相关影响因素的临床研究

尹戴佳佳<sup>1</sup>, 谭 旻<sup>2</sup>, 张严高<sup>1</sup>, 祝春华<sup>1</sup>, 金 鑫<sup>1</sup>, 高玉洁<sup>1</sup>

(南京军区杭州疗养院:1. 疗养一科;2. 直属院区医务办, 杭州 310007)

**[摘要]** **目的** 探讨亚临床甲状腺功能减退症(SCH)患者血脂、尿酸(UA)、内脂素(visfatin)、同型半胱氨酸(HCY)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的变化及意义。**方法** 将 100 例 SCH 患者根据促甲状腺激素(TSH)水平分为观察 A 组( $5 \text{ mIU/L} \leq \text{TSH} < 10 \text{ mIU/L}$ , 60 例)和观察 B 组( $\text{TSH} \geq 10 \text{ mIU/L}$ , 40 例);对照组为健康体检者(100 例)。检测患者血清 TSH、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)、UA、HCY、hs-CRP、visfatin 水平并进行分析。**结果** 观察 A 组患者血 TG、visfatin 水平与对照组比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );观察 B 组患者血 TG、visfatin、LDL-C、UA、HCY、hs-CRP 水平均较与对照组明显增高( $P < 0.05$ ), 并以 TG、visfatin 升高最为显著( $P < 0.01$ )。但 A、B 两组患者血 HDL-C 水平与对照组比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** SCH 患者脂质代谢紊乱和高尿酸血症可能是促发动脉粥样硬化的重要危险因素;HCY、hs-CRP、visfatin 可作为 SCH 患者动脉粥样硬化程度的预测指标。

**[关键词]** 甲状腺功能减退症;血脂;尿酸;同型半胱氨酸;超敏 C 反应蛋白;内脂素

**[中图分类号]** R581.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)30-4227-02

## The clinical study on risk factors for cardiovascular diseases in patients with subclinical hypothyroidism

Yindai Jiajia<sup>1</sup>, Tan Yang<sup>2</sup>, Zhang Yangao<sup>1</sup>, Zhu Chunhuan<sup>1</sup>, Jin Xin<sup>1</sup>, Gao Yujie<sup>1</sup>

(1. First Department of Sanatorium, Hangzhou Sanatorium of Nanjing Military Command, Hangzhou, Zhejiang 310007, China; 2. Medical Department, Hangzhou Sanatorium of Nanjing Military Command, Hangzhou, Zhejiang 310007, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the changes and significance of risk factors (blood lipid, UA, visfatin, HCY and hs-CRP) for cardiovascular diseases in patients with subclinical hypothyroidism (SCH). **Methods** One hundred patients with SCH were divided into observation group A ( $5 \text{ mIU/L} \leq \text{TSH} < 10 \text{ mIU/L}$ ,  $n=60$ ) and observation group B ( $\text{TSH} \geq 10 \text{ mIU/L}$ ,  $n=40$ ) in accordance with thyroid stimulating hormone (TSH) level. The control group included one hundred healthy individuals. We measured the factors of cardiovascular diseases such as TSH, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), serum uric acid (UA), visfatin, homocysteine (HCY) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and visfatin level. **Results** The levels of TG and visfatin of observation groups were significantly higher than control group ( $P < 0.05$ ). In group B, levels of TG, visfatin, LDL-C, UA, HCY and hs-CRP were much more significantly higher than control group ( $P < 0.05$ ), and TG and visfatin had the most significant increase ( $P < 0.01$ ), and there were no significant different in HDL-C in group A and B ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** In Subclinical hypothyroidism patients, lipid disorders and hyperuricemia are the risk factors of thyroid nodules and coronary heart disease. HCY, hs-CRP and visfatin should be used as the indicators to evaluate the cardiovascular risk.

**[Key words]** hypothyroidism; blood lipids; serum uric acid; homocysteine; high sensitivity C reactive protein; visfatin

亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH)是轻度甲状腺功能紊乱的一种类型或代偿形式,其主要特征为血清中促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)增高,而游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)在正常范围内,其发病机制可能与自身免疫因素有重要关系。有研究表明<sup>[1-2]</sup>, SCH 可以使患者罹患心肌梗死、肺动脉栓塞、冠状动脉粥样硬化的危险性明显增加,可能是心血管疾病的独立危险因素。本文仅就 SCH 患者血脂、尿酸(UA)、内脂素(visfatin)、同型半胱氨酸(HCY)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的变化及意义进行探讨。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2011 年 1 月至 2013 年 12 月在本院就诊的 100 例 SCH 患者为研究对象,其中男 39 例,女 61 例,年龄 26~76 岁,平均( $57.4 \pm 6.5$ )岁。所有患者均为首次发现,均未接受药物治疗。排出标准:(1)有家族性高同型半胱氨酸

血症史者;(2)患高血压病、糖尿病、肿瘤、代谢综合征者;(3)肾功能严重受损者;(4)患有其他内分泌、代谢系统疾病者;(5)近 3 个月内使用叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 药物者。诊断标准:  $\text{TSH} > 4.8 \text{ mIU/L}$ , FT3、FT4 正常,  $10.3 \text{ pmol/L} < \text{FT4} < 24.5 \text{ pmol/L}$ 。根据 TSH 检测值分为观察 A 组( $5 \text{ mIU/L} \leq \text{TSH} < 10 \text{ mIU/L}$ , 60 例)和观察 B 组( $\text{TSH} \geq 10 \text{ mIU/L}$ , 40 例);另选择同期入院健康体检者 100 例为对照组。观察组与对照组年龄、性别比例、营养状况等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 各组均于入院第 2 天清晨抽取空腹静脉血,分别测定血清促甲状腺激素(TSH)、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)、尿酸(UA)、HCY、hs-CRP、visfatin 水平。血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C、UA、hs-CRP 采用全自动生化分析仪及配套试剂测定。TSH 采用放射免疫法测定。HCY、visfatin 采用

ELISA 测定。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两样本之间均数比较采用  $t$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

观察 A 组、B 组及对照组患者各项指标检测值详见表 1。统计分析显示: 与对照组比较, 观察 A 组 TG、visfatin 及观察 B 组 TC、LDL-C、UA、HCY、hs-CRP 均较对照组明显增高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且以观察 B 组 TG、visfatin 增高最为显著 ( $P < 0.01$ )。观察 A、B 两组 HDL-C 与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 1 各观察组与对照组检测指标结果的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 观察指标            | 观察组 A(n=60)  | 观察组 B(n=40)   | 对照组          |
|-----------------|--------------|---------------|--------------|
| TSH(mIU/L)      | 6.78±0.44*   | 13.40±1.73**  | 1.54±0.15    |
| TC(mmol/L)      | 3.19±0.48*   | 5.92±0.51*    | 4.01±0.36    |
| TG(mmol/L)      | 2.16±0.26*   | 3.53±0.45**   | 1.54±0.75    |
| HDL-C(mmol/L)   | 1.81±0.16    | 1.88±0.12     | 2.06±0.22    |
| LDL-C(mmol/L)   | 2.67±0.31    | 3.73±0.39*    | 2.14±0.19    |
| UA(mmol/L)      | 262.02±34.60 | 295.02±33.24* | 220.61±21.26 |
| HCY(μmol/L)     | 9.32±1.73    | 12.68±2.24*   | 8.47±1.55    |
| hs-CRP(mg/L)    | 3.05±0.93    | 4.32±0.88*    | 2.14±0.64    |
| visfatin(ng/mL) | 48.75±14.56* | 59.75±16.89** | 25.12±8.27   |

\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

## 3 讨论

机体的稳态是一个复杂的正负反馈过程, 甲状腺功能异常是机体调节失衡的结果, 甲状腺功能的异常与自身免疫因素有重要关系, 常被称为自身免疫性疾病。SCH 的主要发病机制是由于甲状腺激素合成或释放障碍对 TSH 的反馈抑制, 进而引起 TSH 升高<sup>[3]</sup>。近年来国内外有关 SCH 与心血管病关系的研究结果报道不尽一致<sup>[4-5]</sup>, SCH 与心血管病之间的关系尚不十分清楚<sup>[6]</sup>。现有研究表明, 推测 SCH 引起血脂异常的机制主要有以下几个方面: (1) 甲状腺激素可刺激 LDL-C 受体活性, SCH 时 LDL-C 清除率下降, 导致 LDL-C 水平升高; (2) 甲状腺激素通过抑制脂蛋白脂酶活性, 使 TC 清除率下降, 导致血清中 TC 升高; (3) SCH 时, 甲状腺激素相对或绝对不足, 脂肪降解速度降低, 从胆汁中排出的速度减缓, 继而导致血脂升高, 由此共同作用增加了心血管病发生的风险。

细胞免疫损伤产生的病理改变是 SCH 主要病因及众多病理改变的基础, 它可能导致血管内皮功能受损, 且为量变进而质变的复杂过程。HCY 是蛋氨酸代谢过程中产生的一种含巯基氨基酸, 可直接间接损伤血管内皮细胞, 引起内皮细胞功能障碍, 促进平滑肌细胞增殖、迁移, 促进血小板聚集, 改变血液凝固状态, 增加纤维蛋白酶生成等多方面机制继而引起血管动脉粥样硬化和栓塞<sup>[7]</sup>。

hs-CRP 是一种具有高灵敏性的急性时相反应蛋白, 当组织损伤和炎性反应时, CRP 的浓度迅速增加, 后与适当的抗体结合, 通过经典补体途径激活补体和增强吞噬细胞和红细胞的吞噬能力, 利用与 T 细胞亚群结合及相互制约, 抑制血小板的积聚和介质的释放。继而直接诱导内皮细胞产生血浆纤溶酶原激活抑制物 imRNA 及蛋白的表达, 并使其活性增加, 因此, SCH 患者存在高凝状态并伴有损伤的血管内膜增生<sup>[8]</sup>。因

此, hs-CRP 作为最主要的刺激因子, 直接参与了局部或全身免疫进程, 以及动脉粥样硬化形成与发展的所有环节, 是动脉粥样硬化发生及预后的重要标记<sup>[9]</sup>。

脂肪细胞因子是连接脂肪组织、炎症和免疫的纽带<sup>[10]</sup>。visfatin 作为一种在内脏脂肪组织内高表达的自分泌或旁分泌的脂肪细胞因子<sup>[11]</sup>, 具有类胰岛素、调节胰岛素信号转导、调节免疫及炎症<sup>[12]</sup>、促进脂肪分化及合成等多重生物学作用, 其水平与内脏脂肪数量呈正相关, 而与皮下脂肪无关<sup>[13]</sup>。甲状腺功能紊乱可使患者免疫损伤加重, 继而产生多种细胞因子, 导致甲状腺疾病的发生、发展。据文献报道<sup>[14-15]</sup> 甲状腺功能异常患者血浆 visfatin 水平较正常组均有不同程度升高, 但此时仅能适应性调整内分泌。推测 SCH 时, 随脂肪组织的逐渐蓄积, visfatin 分泌增多, 致使血浆 visfatin 水平增加。

本研究结果显示, 当 TSH  $\geq 5$  mIU/L 时, TG、visfatin 表达水平均升高, 但当 TSH  $\geq 10$  mIU/L 时, LDL-C、UA、HCY、hs-CRP 等指标升高, 且 TG、visfatin 表达水平升高最为显著。目前研究显示, 血脂、UA、HCY、hs-CRP 及 visfatin 等因素在血管内皮受损、低度炎性反应、动脉粥样硬化过程中均起到十分重要的作用, 笔者推测其可作为 SCH 患者并发心血管疾病的危险因素, 同时还可作为 SCH 患者动脉粥样硬化程度的预测新指标, 对 SCH 预后的判断起一定指导作用, 应给予早期干预治疗, 但甲状腺激素替代治疗能否延缓或逆转亚临床甲减患者血管内皮损伤和动脉粥样硬化的病理生理改变, 改善预后, 还需要大量前瞻性研究来进一步证实。SCH 可从多方面影响心血管病的发生、发展及预后, 此外, SCH 导致的一些病理性改变是可逆的, 这是 SCH 的一大特点。因此, 笔者认为对于心血管病高危人群进行甲状腺功能的测定, 从而早期进行干预治疗是十分有必要的。

## 参考文献

- [1] Han J, Zhang TO, Xiao WH, et al. Up-regulation of visfatin expression in subjects with hyperthyroidism and hypothyroidism is partially relevant to a nonlinear regulation mechanism between visfatin and tri-iodothyronine with various concentrations[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125 (5): 874-881.
- [2] Tárraga López PJ, López CF, de Mora FN, et al. Osteoporosis in patients with subclinical hypothyroidism treated with thyroid hormone[J]. Clin Cases Miner Bone Metab, 2011, 8(3): 44-48.
- [3] Faggian A, Del Prete M, Marciello F, et al. Thyroid diseases in elderly[J]. Minerva Endocrinol, 2011, 36 (3): 211-231.
- [4] Ashizawa K, Imaizumi M, Usa T, et al. Metabolic cardiovascular disease risk factors and their clustering in subclinical hypothyroidism[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 72(5): 689.
- [5] Rodondi N, den Eizen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and risk of coronary heart disease and mortality. Thyroid studies Collaboration[J]. JAMA, 2010, 304 (12): 1365-1374.
- [6] 涂燕平, 雷梦觉, 吴小和, 等. 亚临床甲减对冠心病患者血清炎症因子与尿微量白蛋白的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(10): 4054-4055. (下转第 4231 页)

果均与笔者实验相吻合。由此,笔者大胆推测 HDPC 时血管平滑肌细胞上 BKCa 通道功能异常主要是由起调节作用的  $\beta_1$  亚基的表达量多少来决定, $\beta_1$  亚基的异常可能是导致 HDPC 血管功能障碍的一个重要基础, $\alpha$  亚基虽为通道主要结构,但在高血压疾病中的作用显得微乎其微。

大量证据证明,BKCa 通道在血管平滑肌细胞中的功能障碍与人类高血压息息相关<sup>[11]</sup>,HDPC 是一种特殊时期特殊类型的高血压也与 BKCa 通道关系密切。BKCa 通道  $\beta_1$  亚基在 HDPC 及正常血压状态下均发挥着不容忽视的作用,但其具体作用机制及反馈调节均有待进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Toro L, Wallner M, Meera P, et al. Maxi-K(Ca), a unique member of the voltage-gated K channel superfamily[J]. *News Physiol Sci*, 1998(13):112-117.
- [2] 郭月玲, 韩运峰, 张树林. 大电导钙激活钾通道  $\beta_1$  亚基与高血压[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2009, 9(4):250-253.
- [3] 谢幸. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:64-73.
- [4] Napolitano M, Miceli F, Calce A, et al. Expression and relationship between endothelin-1 messenger ribonucleic acid (mRNA) and inducible/endothelial nitric oxidase synthase mRNA isoforms from normal and preeclamptic placentas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(6):2318-2323.
- [5] Mistry DK, Garland CJ, et al. Nitric oxide (NO)-induced activation of large conductance  $Ca^{2+}$ -dependent  $K^+$  chan-

nels (BK(Ca)) in smooth muscle cells isolated from the rat mesenteric artery[J]. *Br J Pharmacol*, 1998(124):1131-1140.

- [6] Dimitropoulou C, White RE, Fuchs L, et al. Angiotensin II relaxes microvessels via the AT(2) receptor and  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  (BK(Ca)) channels[J]. *Hypertension*, 2001, 37(2):301-307.
- [7] McCobb DP. A human calcium-activated potassium channel gene expressed in vascular smooth muscle[J]. *Am J Physiol*, 1995, 269(3 Pt 2):767-777.
- [8] Amberg GC, Santana LF. Downregulation of the BK channel beta1 subunit in genetic Hypertension[J]. *Circ Res*, 2003, 93(10):965-971.
- [9] Brenner R, Peréz GJ, Bonev AD, et al. Vasoregulation by the  $\beta_1$  subunit of the calcium-activated potassium channel[J]. *Nature*, 2000, 407(6806):870-876.
- [10] Amberg GC. Modulation of the molecular composition of large conductance,  $Ca^{2+}$  activated  $K^+$  channels in vascular smooth muscle during hypertension[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(5):717-724.
- [11] Hu XQ. Function and regulation of large conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channel in vascular smooth muscle cells[J]. *Drug Discov Today*, 2012, 17(17/18):974-987.

(收稿日期:2015-03-12 修回日期:2015-06-16)

(上接第 4228 页)

- [7] Ma SG, Yang LX, Bai F, et al. Ischemia-modified albumin in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(6):e136-140.
- [8] Eriksi AA, Karagoz B, Ozturk A, et al. The effect of sub-clinical hypothyroidism on platelet parameters[J]. *Hematology*, 2009, 14(2):115-117.
- [9] 刘蓉, 杨跃进, 乔树宾, 等. 高敏 C 反应蛋白对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者近期预后的预测价值[J]. *中国循环杂志*, 2011, 26(1):19-22.
- [10] Kontny E, Plebanyk M, Lisowska B, et al. Comparison of rheumatoid articular adipose and synovial tissue reactivity to proinflammatory stimuli: contribution to adipocytokine network[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(2):262-267.
- [11] Kim HJ, Park SY, Choi YJ, et al. Differential significance of plasma visfatin concentrations according to adiposity in children and adolescents[J]. *Horm Res Paediatr*, 2013, 79(4):208-213.
- [12] Romacho T, Villalobos LA, Cercas E, et al. Visfatin as a

novel mediator released by inflamed human endothelial cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e78283.

- [13] Jürimäe J, Gruodyte R, Saar M, et al. Plasma visfatin and adiponectin concentrations in physically active adolescents girls: relationships with insulin sensitivity and body composition variables[J]. *JPEM*, 2011, 24(7):419-425.
- [14] Ozkaya M, Sahin M, Cakal E, et al. Visfatin plasma concentrations in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function[J]. *J Endocrinol Invest*, 2009, 32(5):435-439.
- [15] Caixàs A, Tirado R, Vendrell J, et al. Plasma visfatin concentrations increase in both hyper and hypothyroid subjects after normalization of thyroid function and are not related to insulin resistance, anthropometric or inflammatory parameters[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71(5):733-738.

(收稿日期:2015-03-28 修回日期:2015-06-22)

欢迎投稿

欢迎订阅