

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.08.019

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240228.1044.015\(2024-02-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240228.1044.015(2024-02-29))

亚临床甲状腺功能减退症合并高尿酸血症对 颈动脉粥样硬化的影响

王江¹,赵佳²,韩迪^{1△}

(1. 青岛大学附属医院全科医学科, 山东青岛 266000; 2. 成都京东方医院老年病科二病区, 成都 610219)

[摘要] **目的** 探讨亚临床甲状腺功能减退症(SCH)合并高尿酸血症(HUA)对颈动脉粥样硬化的影响, 为 SCH 合并 HUA 患者的临床管理提供参考依据。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日青岛大学附属医院全科医学科 387 例有颈动脉粥样硬化的住院患者临床资料。按照临床诊断结果将患者分为 SCH 合并 HUA 组($n=170$)、SCH 组($n=108$)、HUA 组($n=109$), 根据颈动脉超声检查结果将患者分为颈动脉粥样硬化低风险组($n=137$)、中风险组($n=116$)、高风险组($n=66$)、极高风险组($n=68$), 比较各组别临床资料。另采用多变量有序 logistic 回归模型分析颈动脉粥样硬化风险的影响因素。**结果** SCH 合并 HUA 组、SCH 组及 HUA 组性别、BMI、吸烟史、饮酒史、血尿酸、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平及颈动脉粥样硬化风险程度构成比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 其余指标差异无统计学意义($P>0.05$)。颈动脉粥样硬化低、中、高、极高风险组年龄、高血压史、脑卒中史、血尿酸、TSH、FT3 水平比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 进一步组间两两比较显示, 颈动脉粥样硬化低风险组 TSH 水平明显低于高、极高风险组($P<0.001$)。多变量有序 logistic 回归分析结果显示, 血尿酸($OR=1.003, 95\%CI:1.001\sim1.005, P=0.001$)、TSH($OR=1.231, 95\%CI:1.128\sim1.343, P<0.001$)、空腹血糖($OR=1.447, 95\%CI:1.109\sim1.889, P=0.007$)水平升高, 年龄增长($OR=1.039, 95\%CI:1.020\sim1.058, P<0.001$)颈动脉粥样硬化风险增加。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)与总胆固醇存在共线性, 采用主成分分析法转换后进行 logistics 回归分析, 结果显示 LDL-C 水平升高颈动脉粥样硬化风险增加($OR=1.104, 95\%CI:1.001\sim1.218, P<0.05$)。**结论** SCH 合并 HUA 可促进颈动脉粥样硬化发生。TSH、血尿酸、空腹血糖、LDL-C、年龄是 SCH 合并 HUA 患者颈动脉粥样硬化风险的独立影响因素。

[关键词] 亚临床甲状腺功能减退症; 高尿酸血症; 颈动脉斑块; 动脉粥样硬化; 超声检查, 多普勒

[中图分类号] R589.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)08-1218-08

Impact of subclinical hypothyroidism complicating hyperuricemia on carotid atherosclerosis

WANG Jiang¹, ZHAO Jia², HAN Di^{1△}

(1. Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China; 2. The Second Ward, Department of Geriatrics, Chengdu BOE Hospital, Chengdu, Sichuan 610219, China)

[Abstract] **Objective** To explore the impact of subclinical hypothyroidism (SCH) complicating hyperuricemia (HUA) on carotid atherosclerosis, and to provide reference for the clinical management of the patients with SCH complicating HUA. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 387 inpatients with carotid atherosclerosis in the Department of General Medicine of the Affiliated Hospital of Qingdao University from January 1, 2016, to December 31, 2022. The patients were divided into the SCH complicating HUA group ($n=170$), SCH group ($n=108$), and HUA group ($n=109$) according to clinical diagnosis results, and into the low risk group ($n=137$), medium risk group ($n=116$), high risk group ($n=66$), and extremely high risk group ($n=68$) for carotid atherosclerosis according to the carotid ultrasound results. The clinical data were compared among the groups, and the multivariable ordered logistic regression model was used to analyze the influencing factors of carotid atherosclerosis risk degree. **Results** There were statistically significant differences in gender, BMI, smoking history, drinking history, blood uric acid, thyroid-stimulating

hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) levels and composition of carotid atherosclerosis risk degree among the SCH complicating HUA group, SCH group and HUA group ($P < 0.05$). The other indicators had no statistical difference ($P > 0.05$). The age, history of hypertension, history of stroke, blood uric acid, TSH and FT3 levels had statistical differences among the low, medium, high and extremely high risk groups for carotid atherosclerosis ($P < 0.05$). Further pairwise comparison between groups showed that the TSH level in the carotid atherosclerosis low risk group was significantly lower than that in the high and extremely high risk group ($P < 0.001$). The multivariable ordered logistic regression analysis results showed that increase of blood uric acid ($OR = 1.003, 95\%CI: 1.001 - 1.005, P = 0.001$), TSH ($OR = 1.231, 95\%CI: 1.128 - 1.343, P < 0.001$) and fasting plasma glucose levels ($OR = 1.447, 95\%CI: 1.109 - 1.889, P = 0.007$), and age increase ($OR = 1.039, 95\%CI: 1.020 - 1.058, P < 0.001$) were associated with the increase of carotid atherosclerosis risk. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and total cholesterol showed collinearity, and logistic regression analysis results after principal component analysis transformation showed that the elevated LDL-C level increased the risk of carotid atherosclerosis ($OR = 1.104, 95\%CI: 1.001 - 1.218, P < 0.001$). **Conclusion** SCH complicating HUA could promote the occurrence of carotid atherosclerosis. TSH, blood uric acid, fasting plasma glucose, LDL-C and age are the independent influencing factors for carotid atherosclerosis risk in patients with SCH complicating HUA.

[Key words] subclinical hypothyroidism; hyperuricemia; carotid plaques; atherosclerosis; ultrasonography, doppler

亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH)是由多种原因引起的内分泌功能异常疾病,是一类血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平升高,游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、总甲状腺素(total thyroxine, TT4)水平正常的内分泌疾病^[1]。近年来我国 SCH 患病率呈上升趋势,2017 年全国成人 SCH 患病率为 12.93%^[2]。有研究表明, SCH 患病率与碘摄入量异常相关^[3]。沿海地区居民饮食中碘和嘌呤摄入量较内陆地区高,需要引起关注。SCH 会影响血脂水平^[4],升高血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平^[5],引发血管炎症^[6],通过升高血脂诱导血小板活化,增加促动脉粥样硬化因子的释放^[7],从而促进颈动脉粥样硬化进程。还有研究表明, SCH 患者尿酸水平较亚临床甲状腺功能亢进及无甲状腺疾病患者高^[8]。高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是一类嘌呤代谢紊乱引起的代谢异常综合征^[9]。2015—2016 年、2018—2019 年 2 次中国成年人 HUA 患病率调查报告显示, HUA 总患病率由 11.1% 增长到 14.0%, 其中男性患病率升高更加明显,且患病人群趋向年轻化^[10]。2018 年青岛市市南区 ≥ 65 岁老年人 HUA 患病率高达 21.5%^[11]。HUA 可通过影响内皮型一氧化氮合酶脱耦联^[12],增加黄嘌呤氧化酶活性^[13],影响血脂代谢及促进炎症因子表达^[14]等方面促进颈动脉粥样硬化进程。可见, SCH 和 HUA 均可促进动脉粥样硬化的发生和发展。颈动脉超声是操作方便、花费较少、基层医院可开展的检查项目,本研究通过颈动脉超声检查评估动脉粥样硬化风险,分析 SCH 合并 HUA 对颈动脉粥样硬化的影响,将有助于完善对 SCH 合并 HUA 患者的临床管理。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2016 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日青岛大学附属医院全科医学科 387 例有颈动脉粥样硬化的住院患者资料,男 222 例,女 165 例,包括 SCH 合并 HUA 患者、SCH 患者(未合并 HUA)及 HUA 患者(未合并 SCH)。纳入标准:(1)SCH 诊断标准符合《成人甲状腺功能减退症诊治指南》^[15],即 $TSH > 4.80$ mIU/L, $FT4 > 9.00 \sim < 25.00$ pmol/L, 总甲状腺素(total thyroxine, TT4) $> 64 \sim < 154$ nmol/L;(2)HUA 诊断标准符合《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》^[6],非同日 2 次血尿酸 > 420 mmol/L;(3)住院期间完成空腹生物化学及免疫学检验、颈部血管超声及消化系统超声检查。排除标准:(1)中度及以上肾功能不全者;(2)中度及以上肝功能不全者;(3)其他明确病因引起的血管狭窄者,如血管炎、先天性动脉畸形;(4)妊娠妇女;(5)正在使用重组 TSH 治疗者;(6)垂体瘤及中枢性甲状腺功能减退者;(7)正在服用胺碘酮者;(8)其他恶性肿瘤患者;(9)入院前已口服左旋甲状腺素者;(10)服用降尿酸药物者;(11)服用噻嗪类药物者;(12)病历资料有缺项者。本研究获得青岛大学附属医院伦理委员会审核通过(QYFY WZLL 28000)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集患者临床资料。(1)基本资料:年龄、性别、BMI、诊室血压、吸烟史、饮酒史、既往疾病史等;(2)实验室检查指标:总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、脂蛋白 a、尿酸、肌酐、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白 A1c(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、糖化白蛋白(gly-

cated albumin, GA)、ALT、AST、TSH、FT3、FT4、抗甲状腺球蛋白抗体 (anti-thyroglobulin antibodies, TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb); (3) 颈部动脉超声检查结果。

1.2.2 实验室检查方法

应用 ARCHITECT plus i2000sR 型全自动免疫分析仪 (美国雅培公司) 及试剂盒 (雅培爱尔兰诊断公司生产), 化学发光微粒子免疫分析法测定 TSH、FT3、FT4、TPOAb、TgAb。应用 Mindray BS800 + ISE 全自动生化分析仪器及试剂盒 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司) 检测血尿酸、FPG、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、HDL-C、脂蛋白 a、ALT、AST、肌

酐。应用 D-10 糖化血红蛋白 A1c 测定仪 (美国 Bio-RAD 公司), 离子交换高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 测定 HbA1c。

1.2.3 颈动脉超声检查

应用超高端彩超 LOGIQ E9 (美国 GE-LODIQ E9) 测量颈动脉内膜-中膜厚度 (carotid intima-media thickness, CIMT), 并评估动脉斑块情况。目前国内对外对颈动脉粥样硬化风险的评估暂无完善的指南或共识, 本研究参照首都医科大学附属北京安贞医院颈动脉斑块风险等级的超声评估标准进行分级^[15], 见表 1。根据颈动脉超声检查结果将研究对象分为颈动脉粥样硬化低、中、高、极高风险组。

表 1 颈动脉粥样硬化风险分级

风险分级	CIMT(cm)	颈动脉斑块超声影像特征
低风险	>0.11~0.13	均质低回声斑块(厚度<2 mm);均质性高回声斑块;低回声为主的混合回声斑块(厚度<2 mm);高回声为主的混合回声斑块(厚度<2 mm)
中度风险	>0.13~0.15	均质低回声斑块(厚度>2~<3 mm);低回声为主的混合回声斑块(厚度>2~<3 mm);高回声为主的混合回声斑块(厚度>2~<3 mm)
高度风险	>0.15~<0.17	均质低回声斑块(厚度>3~<15 mm);均质高回声斑块(厚度>3 mm);低回声为主的混合回声斑块(厚度>3~<15 mm);高回声为主的混合回声斑块(厚度>3 mm);斑块表面存在凹陷;斑块内部存在极低回声区;斑块内部存在新生血管
极高度风险	≥0.17	均质性低回声斑块(厚度>3 mm, 长度>15 mm);低回声为主混合回声斑块(厚度>3 mm, 长度>15 mm);高回声为主混合回声斑块(厚度>3 mm, 长度>15 mm);斑块表面纤维帽连续性中断;斑块表面存在水母征;斑块表面存在活动性细小血栓;斑块表面存在活动性粗大血栓;斑块表面凹陷, 表面存在活动性细小血栓;斑块表面凹陷, 表面存在活动性粗大血栓

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行统计分析, 根据正态性检验 (Kolmogorov-Smirnov 检验) 及方差齐性检验 (F 检验) 结果, 符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用方差分析, 进一步两两比较运用 LSD 法; 非正态分布计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 进一步两两比较采用 Bonferroni 法校正检验水准。计数资料以频数或百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 进一步两两比较校正检验水准。应用多变量有序 logistic 回归模型分析颈动脉粥样硬化的危险因素。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, 两两比较以 $\alpha/3$ (按临床诊断分组)、 $\alpha/6$ (按颈动脉粥样硬化风险分组) 进行校正。

2 结 果

2.1 不同疾病组临床资料比较

按临床诊断将患者分为 SCH 合并 HUA 组 (170 例)、SCH 组 (未合并 HUA, 108 例)、HUA 组 (未合并 SCH, 109 例)。3 组性别、BMI、吸烟史、饮酒史、血尿酸、TSH、FT3 及 FT4 水平比较, 差均有统计学意义 ($P<0.05$); 3 组年龄、收缩压、舒张压、既往疾病史及其他实验室检查指标水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 3 组颈动脉粥样硬化风险构成比较, 差

异有统计学意义 ($P<0.05$), SCH 合并 HUA 组颈动脉粥样硬化高风险、极高风险构成比较 SCH 组、HUA 组高, 见表 2。

2.2 不同颈动脉粥样硬化风险组临床资料比较

按颈动脉粥样硬化风险将患者分为颈动脉粥样硬化低风险组 (137 例)、中风险组 (116 例)、高风险组 (66 例)、极高风险组 (68 例)。4 组年龄、高血压史、脑卒中史、血尿酸、TSH、FT3 水平比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 组间两两比较显示, 颈动脉粥样硬化低风险组 TSH 水平明显低于高风险组、极高风险组 ($P<0.001$)。4 组性别、BMI、收缩压、舒张压、吸烟史、饮酒史、血糖异常、血脂异常、冠心病史及其他实验室检查指标水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

2.3 SCH 合并 HUA 患者 TSH、血尿酸水平与颈动脉粥样硬化的关系

以年龄、性别 (男=1, 女=0)、BMI、收缩压、舒张压、吸烟史 (有=1, 无=0)、饮酒史 (有=1, 无=0)、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、HDL-C、脂蛋白 a、尿酸、肌酐、FPG、HbA1c、GA、ALT、AST、TSH、FT3、FT4、TgAb、TPOAb 为自变量, 颈动脉粥样硬化风险等级 (低风险=1, 中风险=2, 高风险=3, 极高风险=4) 为

因变量,采用多变量有序 logistic 回归模型分析颈动脉粥样硬化的影响因素,结果显示:血尿酸($OR = 1.003, 95\% CI: 1.001 \sim 1.005, P = 0.001$)、TSH($OR = 1.231, 95\% CI: 1.128 \sim 1.343, P < 0.001$)、FPG($OR = 1.447, 95\% CI: 1.109 \sim 1.889, P = 0.007$)水平升高,年龄增长($OR = 1.039, 95\% CI:$

$1.020 \sim 1.058, P < 0.001$)颈动脉粥样硬化风险增加。LDL-C 与总胆固醇存在共线性,采用主成分分析法转换后进行 logistic 回归分析,结果显示 LDL-C 水平升高颈动脉粥样硬化风险增加($OR = 1.104, 95\% CI: 1.001 \sim 1.218, P < 0.05$)。

表 2 不同疾病组患者临床资料比较

项目	SCH 合并 HUA 组 (n=170)	SCH 组 (n=108)	HUA 组 (n=109)	F/Z/ χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	65.28±12.76	64.11±10.92	62.40±10.53 ^{ac}	2.020	0.134
男性[n(%)]	107(62.94)	50(46.30)	65(59.63)	7.801	0.020
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	26.36±3.88	24.78±3.03 ^a	26.32±3.26 ^c	7.759	<0.001
收缩压[M(Q ₁ ,Q ₃),mmHg]	145.50(137.00,154.00)	143.00(137.25,154.00)	145.00(138.00,153.00)	0.341	0.843
舒张压[M(Q ₁ ,Q ₃),mmHg]	84.00(75.00,90.00)	86.50(76.25,93.00)	83.50(76.00,91.00)	1.717	0.424
吸烟史[n(%)]	44(25.88)	10(9.26)	32(29.36)	15.029	0.001
饮酒史[n(%)]	36(21.18)	8(7.41)	20(18.35)	9.432	0.009
既往疾病史[n(%)]					
高血压	137(80.59)	82(75.93)	81(74.31)	1.720	0.423
血糖异常	82(48.24)	58(53.70)	53(48.62)	0.884	0.643
血脂异常	21(12.35)	11(10.19)	15(13.76)	0.663	0.718
冠心病	39(22.94)	22(20.37)	16(14.68)	2.866	0.239
脑卒中	17(10.00)	8(7.41)	8(7.34)	0.844	0.656
实验室检查指标					
总胆固醇($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.67±0.95	4.72±1.01	4.67±0.89	0.121	0.886
甘油三酯($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.40±0.48	1.34±0.52	1.45±0.46	1.443	0.238
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.66±0.79	2.62±0.80	2.68±0.75	0.142	0.867
HDL-C[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L]	1.42(1.23,1.74)	1.39(1.25,1.64)	1.34(1.17,1.63)	4.085	0.130
脂蛋白 a[M(Q ₁ ,Q ₃),mg/L]	118.50(69.33,360.13)	147.00(57.00,287.00)	131.30(65.88,259.25)	0.264	0.876
血尿酸[M(Q ₁ ,Q ₃), μ mol/L]	470.00(436.75,519.00)	324.00(278.50,382.25) ^b	471.50(443.25,504.00) ^d	140.809	<0.001
肌酐[M(Q ₁ ,Q ₃), μ mol/L]	77.50(66.75,93.23)	79.00(67.00,94.00)	79.00(65.25,95.75)	0.218	0.897
FPG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.50±0.71	5.53±0.70	5.52±0.75	0.074	0.928
HbA1c[M(Q ₁ ,Q ₃),%]	6.40(5.80,7.40)	6.10(5.70,7.25)	6.35(5.73,7.20)	0.413	0.813
GA[M(Q ₁ ,Q ₃),%]	13.30(11.60,15.30)	13.10(10.40,15.20)	13.20(11.40,15.70)	1.655	0.437
ALT[M(Q ₁ ,Q ₃),U/L]	17.50(12.75,27.25)	18.00(13.25,27.00)	17.50(12.00,26.00)	0.238	0.888
AST[M(Q ₁ ,Q ₃),U/L]	20.50(16.00,25.00)	20.50(15.25,26.00)	18.00(15.00,23.00)	4.112	0.128
TSH[M(Q ₁ ,Q ₃), μ IU/mL]	5.96(5.10,7.56)	5.70(5.12,6.44)	2.89(1.58,4.54) ^{bd}	195.896	<0.001
FT3[M(Q ₁ ,Q ₃),pmol/L]	4.22(3.73,4.79)	4.23(3.88,4.52)	4.57(4.16,4.94) ^{bd}	11.795	0.003
FT4($\bar{x} \pm s$,pmol/L)	14.49(12.80,16.60)	13.90(12.20,15.45)	16.03(13.95,17.29) ^{bd}	11.235	<0.001
TgAb[M(Q ₁ ,Q ₃),IU/mL]	13.90(10.70,21.76)	13.10(11.05,26.71)	12.32(10.00,18.66)	1.548	0.461
TPOAb[M(Q ₁ ,Q ₃),IU/mL]	11.55(9.00,30.90)	9.65(9.00,21.47)	12.66(9.00,26.66)	4.024	0.134
颈动脉粥样硬化风险[n(%)]				27.076	<0.001
低风险	52(30.59)	49(45.37)	36(33.03)		
中风险	39(22.94)	30(27.78)	47(43.12)		
高风险	39(22.94)	12(11.11)	15(13.76)		
极高风险	40(23.53)	17(15.74)	11(10.09)		

^a: $P < 0.05$,^b: $P < 0.016$,与 SCH 合并 HUA 组比较;^c: $P < 0.05$,^d: $P < 0.016$,与 SCH 组比较。

表 3 不同颈动脉粥样硬化风险组临床资料比较

项目	颈动脉粥样硬化 低风险组($n=137$)	颈动脉粥样硬化 中风险组($n=116$)	颈动脉粥样硬化 高风险组($n=66$)	颈动脉粥样硬化极 高风险组($n=68$)	$F/Z/\chi^2$	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	60.85±11.37	63.94±9.58	67.80±12.90	67.54±12.63	8.123	<0.001
男性[$n(\%)$]	72(52.55)	63(54.31)	43(65.15)	44(64.71)	4.873	0.181
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.71±3.64	26.49±3.18	25.72±3.68	25.47±3.77	1.636	0.181
收缩压[M(Q ₁ ,Q ₃),mmHg]	146.50(136.25,152.75)	143.00(138.00,153.00)	146.00(136.75,155.00)	145.50(137.25,155.00)	1.686	0.640
舒张压[M(Q ₁ ,Q ₃),mmHg]	83.00(76.00,90.00)	84.00(75.00,90.00)	88.00(80.50,94.25)	83.00(74.00,91.00)	7.651	0.054
吸烟史[$n(\%)$]	28(20.44)	24(20.69)	17(25.76)	17(25.00)	1.191	0.755
饮酒史[$n(\%)$]	24(17.52)	16(13.79)	12(18.18)	12(17.65)	0.918	0.821
既往疾病史[$n(\%)$]						
高血压	94(68.61)	94(81.03)	57(86.36)	55(80.88)	0.462	0.015
血糖异常	63(45.99)	57(49.14)	37(56.06)	36(52.94)	2.120	0.548
血脂异常	19(13.87)	15(12.93)	6(9.09)	7(10.29)	1.244	0.742
冠心病	22(16.06)	21(18.10)	17(25.76)	17(25.00)	4.034	0.258
脑卒中	7(5.11)	6(5.17)	6(9.09)	14(20.59)	6.434	0.001
实验室检查指标						
总胆固醇[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L]	4.88(4.10,5.51)	4.54(3.89,5.21)	5.47(4.59,6.08)	5.46(4.57,5.98)	5.640	0.131
甘油三酯($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.42±0.48	1.38±0.49	1.44±0.50	1.32±0.50	1.010	0.388
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.72±0.74	2.59±0.80	2.70±0.77	2.57±0.83	0.899	0.442
HDL-C[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L]	1.38(1.20,1.69)	1.38(1.26,1.82)	1.45(1.21,1.69)	1.34(1.19,1.58)	3.351	0.341
脂蛋白 a[M(Q ₁ ,Q ₃),mg/L]	123.00(61.60,330.25)	152.00(70.00,269.00)	92.40(53.95,409.00)	140.60(76.00,281.00)	0.470	0.925
血尿酸[M(Q ₁ ,Q ₃), μ mol/L]	432.50(327.75,486.25) ^a	457.00(400.50,492.75) ^a	456.50(427.00,522.00)	453.50(424.00,484.00) ^a	11.540	0.009
肌酐[M(Q ₁ ,Q ₃), μ mol/L]	77.00(64.00,94.00)	80.00(67.25,94.75)	79.00(64.00,93.93)	76.50(70.00,97.00)	1.559	0.669
FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.46±0.73	5.46±0.72	5.51±0.79	5.72±0.57	2.246	0.083
HbA1c[M(Q ₁ ,Q ₃),%]	6.30(5.80,7.20)	6.40(5.87,7.35)	6.20(5.70,7.28)	6.50(5.68,7.70)	1.210	0.751
GA[M(Q ₁ ,Q ₃),%]	13.10(10.95,14.99)	13.30(11.60,15.00)	12.70(11.45,18.70)	13.73(11.13,15.85)	1.634	0.652
ALT[M(Q ₁ ,Q ₃),U/L]	16.00(12.00,26.00)	18.00(13.00,25.50)	17.00(13.00,25.50)	20.50(14.25,35.75)	4.247	0.236
AST[M(Q ₁ ,Q ₃),U/L]	19.50(15.00,24.00)	19.00(15.25,24.00)	19.00(15.85,24.00)	21.00(17.00,29.75)	5.665	0.129
TSH[M(Q ₁ ,Q ₃), μ IU/mL]	5.09(4.72,5.72) ^{ab}	4.97(3.70,6.05) ^{ab}	5.70(4.91,6.57)	6.97(5.45,8.34)	44.140	<0.001
FT3[M(Q ₁ ,Q ₃),pmol/L]	4.47(4.02,4.95) ^{ab}	4.45(4.04,4.89) ^{ab}	4.10(3.65,4.51)	4.10(3.53,4.60)	25.279	<0.001
FT4($\bar{x}\pm s$,pmol/L)	14.84±2.73	14.92±2.51	14.70±2.58	14.97±3.39	0.126	0.944
TgAb[M(Q ₁ ,Q ₃),IU/mL]	12.90(11.08,20.33)	15.10(10.53,30.30)	13.10(10.09,22.20)	13.60(11.03,18.62)	1.372	0.712
TPOAb[M(Q ₁ ,Q ₃),IU/mL]	9.89(9.00,21.85)	13.43(9.00,36.80)	12.06(9.00,31.13)	10.34(9.00,20.78)	4.001	0.261

^a: $P < 0.008$, 与颈动脉粥样硬化高风险组比较; ^b: $P < 0.008$, 与颈动脉粥样硬化极高风险组比较。

3 讨 论

颈动脉粥样硬化性疾病的流行病学数据显示,近 1/3 人群有颈动脉斑块,颈动脉斑块患病率及斑块的数量和厚度随着年龄增长而增加。并且,颈动脉斑块患病率也随着 CIMT 的增加而升高,且在男性患者中更为明显^[16]。研究表明,SCH 患者的 CIMT 明显高于甲状腺功能正常者,且在接受左旋甲状腺素治疗后患者 CIMT 降低^[17-19];但也有研究显示,SCH 与新的颈动脉斑块发生率无关^[20]。除此之外,HUA 也被发

现与动脉粥样硬化相关。一项研究结果显示,即使是无症状的 HUA 患者,当血尿酸 $\geq 428 \mu\text{mol/L}$ 时,也会明显提高冠心病和脑卒中的发生风险^[21-22]。并且,HUA 风险与 TSH 水平呈正相关^[23],TSH 指数敏感性受损与 HUA 有关^[24-25]。SCH 及 HUA 均可促进患者动脉粥样硬化的发展,但 SCH、HUA 患者早期无明显临床症状,不易被发现。因此,早期识别 SCH 及 HUA 患者并进行干预可能有助于延缓动脉粥样硬化的进展。

本研究结果显示,不同临床诊断患者中 TSH、FT3 水平及颈动脉粥样硬化风险等级有明显差异($P < 0.05$);SCH 合并 HUA 组颈动脉粥样硬化高风险和极高风险构成比高于 SCH 组和 HUA 组,且 HUA 组、SCH 组、SCH 合并 HUA 组颈动脉粥样硬化极高风险者占比依次递增,提示 SCH 合并 HUA 患者的动脉粥样硬化风险可能更为严峻。此外,以颈动脉粥样硬化风险为因变量进行 logistic 回归分析,结果显示:TSH、血尿酸水平升高是 SCH 合并 HUA 患者颈动脉粥样硬化的独立危险因素,其中 TSH 每升高 $1 \mu\text{IU/mL}$,颈动脉粥样硬化风险增加 0.231 倍,提示 TSH、血尿酸水平与颈动脉粥样硬化风险密切相关。SCH 与 HUA 间存在潜在关联,SCH 可能通过影响尿酸的排泄和重吸收,导致血尿酸水平升高^[26];而 HUA 也可能通过影响甲状腺素的代谢和功能,加重 SCH 病情^[27]。甲状腺功能减退可导致内皮细胞功能障碍。血管内皮细胞能合成一氧化氮、前列环素等扩血管物质,以及缩血管物质内皮素 1。研究显示,高 TSH 是导致 SCH 患者低一氧化氮水平的独立危险因素,且患者用左旋甲状腺素治疗 6 个月为一氧化氮水平得到恢复,内皮依赖性血管舒张得到改善,尤其在 $\text{TSH} > 10 \mu\text{IU/mL}$ 的患者中治疗效果明显^[28]。YAO 等^[29]研究表明,SCH 患者微 RNA(microRNA, miR)-21-5p 表达异常,影响血管内皮正常功能,从而促进动脉粥样硬化的发生、发展。MILIONIS 等^[30]研究表明,长期缺乏甲状腺素可导致血管壁结构发生变化。这主要是因为甲状腺素可下调 I 型胶原 mRNA 表达,进而抑制 I 型胶原合蛋白合成,当甲状腺素缺乏时则会向相反方向发展。动脉粥样硬化的发生主要与脂质及炎症因子相关^[31]。血管内皮损伤后,脂质的通透性增加,浸润动脉内膜层,进而导致动脉壁慢性炎症。此外,甲状腺功能降低时血浆脂质水平可能升高,SCH 患者肝细胞 LDL-C 受体数量减少、活性降低,LDL-C 降解减少;同时,脂蛋白脂肪酶活性降低,抑制内源性脂肪清除,总胆固醇、甘油三酯水平升高,促进动脉粥样硬化的发生^[32]。早期左旋甲状腺素替代治疗不仅可以防止 SCH 进展为甲状腺功能减退,还可以减缓动脉粥样硬化的发生^[28]。高尿酸促进动脉粥样硬化的机制可能与尿酸诱导黄嘌呤氧化酶过表达,导致氧化应激增加后损伤内皮功能有关^[33-35],服用黄嘌呤氧化酶抑制剂可起到抗动脉粥样硬化的作用^[36]。本研究结果还显示,年龄增长、FPG、LDL-C 升高也是颈动脉粥样硬化风险增加的独立危险因素。颈动脉粥样硬化的发生、发展是一个长期循序渐进的过程,其发展程度与年龄相关,年龄越大颈动脉粥样硬化风险越高^[37-38]。虽然年龄是不可控因素,但 TSH、血尿酸、FPG、LDL-C 水平临床上可以干预。

SCH、HUA 可从多方面促进颈动脉粥样硬化的发生,目前 SCH 合并 HUA 发生率呈上升趋势,但在临床暂未得到足够重视。通过静脉血实验室检查及颈动脉超声检查评估颈动脉粥样硬化风险,可早期在社区筛选出颈动脉粥样硬化高危人群,这对颈动脉粥样硬化的一级和二级预防具有重要意义。本研究采用 CIMT 结合颈动脉斑块超声影像特征综合评估颈动脉粥样硬化风险,较仅以 CIMT 为标准更接近实际情况。2017 年《成人甲状腺功能减退症诊治指南》^[15]推荐 $\text{TSH} > 10 \text{ mIU/L}$ 的患者需要使用左旋甲状腺素替代治疗。而本研究中 SCH 合并 HUA 患者以 $\text{TSH} > 4.8 \sim < 10.0 \text{ mIU/L}$ 为主,且结果提示 TSH、血尿酸水平升高是 SCH 合并 HUA 患者颈动脉粥样硬化风险增加的危险因素,这为基层加强 SCH 合并 HUA 的管理提供了参考依据,有助于提升慢病管理中关注 TSH 和血尿酸。但本研究存在一定的局限性,本研究为横断面研究、样本量较小,且未纳入甲状腺激素替代治疗人群,今后需要更大规模的前瞻性研究进一步探索。

参考文献

- [1] PEETERS R P. Subclinical hypothyroidism[J]. N Engl J Med, 2017, 376(26): 2556-2565.
- [2] LI Y, TENG D, BA J, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of Chinese mainland[J]. Thyroid, 2020, 30(4): 568-579.
- [3] JEON M J, KIM W G, KWON H, et al. Excessive iodine intake and thyrotropin reference interval: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey [J]. Thyroid, 2017, 27(7): 967-972.
- [4] 杨云潇, 张铭. 甲状腺功能减退症与动脉粥样硬化的研究新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(6): 489-493.
- [5] MCDERMOTT M T, RIDGWAY E C. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(10): 4585-4590.
- [6] BANO A, CHAKER L, MATTACE-RASO F U S, et al. Thyroid function and the risk of atherosclerotic cardiovascular morbidity and mortality: the Rotterdam study[J]. Circ Res, 2017, 121(12): 1392-1400.
- [7] 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, 31(2): 133-135.
- [8] XING Y, YANG L, LIU J, et al. The association with subclinical thyroid dysfunction and uric acid[J]. *Int J Endocrinol*, 2021, 2021: 9720618.
- [9] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-13.
- [10] ZHANG M, ZHU X, WU J, et al. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: findings from two nationally representative cross-sectional surveys in 2015–2016 and 2018–2019 [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 791983.
- [11] 于亮, 王宗站. 青岛市市南区老年人高尿酸血症与代谢综合征的关系分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(10): 1092-1093.
- [12] JAYACHANDRAN M, QU S. Harnessing hyperuricemia to atherosclerosis and understanding its mechanistic dependence [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(1): 616-629.
- [13] KIMURA Y, TSUKUI D, KONO H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12394.
- [14] 陆荣荣, 呼小龙, 吾麦尔江·克力木, 等. 高尿酸血症对冠状动脉粥样硬化性心脏病大鼠炎症指标及氧化型低密度脂蛋白与凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 水平的影响[J]. 中国医药, 2017, 12(10): 1487-1490.
- [15] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(2): 167-180.
- [16] CLARKE R, DU H, KURMI O, et al. Burden of carotid artery atherosclerosis in Chinese adults: implications for future risk of cardiovascular diseases [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2017, 24(6): 647-656.
- [17] SAIF A, MOUSA S, ASSEM M, et al. Endothelial dysfunction and the risk of atherosclerosis in overt and subclinical hypothyroidism [J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(10): 1075-1080.
- [18] ZHAO T, CHEN B, ZHOU Y, et al. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(10): e016053.
- [19] KIM S K, KIM S H, PARK K S, et al. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement [J]. *Endocr J*, 2009, 56(6): 753-758.
- [20] KIM H, KIM T H, KIM H I, et al. Subclinical thyroid dysfunction and risk of carotid atherosclerosis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0182090.
- [21] CHENG Z, ZHENG T, ZHANG D, et al. High-level uric acid in asymptomatic hyperuricemia could be an isolated risk factor of cardio-cerebrovascular diseases: a prospective cohort study [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(12): 3415-3425.
- [22] ZHENG S, LUO Y, MIAO Q, et al. Serum uric acid levels and their changes and risk of stroke: a 7-year prospective cohort study in Northwest China [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2022, 51(2): 225-234.
- [23] YANG M, CAO S. Gender and age-specific differences in the association of thyroid function and hyperuricemia in Chinese: a cross-sectional study [J]. *Int J Endocrinol*, 2022, 2022: 2168039.
- [24] LU Y, WANG J, AN Y, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with hyperuricemia in a Chinese euthyroid population [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1132543.
- [25] SUN Y, TENG D, ZHAO L, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with hyperuricemia, obesity, and cardiovascular disease risk in subjects with subclinical hypothyroidism [J]. *Thyroid*, 2022, 32(4): 376-384.
- [26] ARORA S, CHAWLA R, TAYAL D, et al. Biochemical markers of liver and kidney function are influenced by thyroid function: a case-controlled follow up study in Indian hypothyroid subjects [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2009, 24(4): 370-374.
- [27] XIE H, LI N, ZHOU G, et al. The association between the thyroid feedback quantile-based index and serum uric acid in U. S. adults [J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 259.
- [28] TADDEI S, CARACCIO N, VIRDIS A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy [J]. *J Clin Endocrinol*

Metab,2003,88(8):3731-3737.

- [29] YAO X, WANG Y, WANG L, et al. Expression patterns of serum microRNAs related to endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:981622.
- [30] MILIONIS H J, TAMBAKI A P, KANIOGLOU C N, et al. Thyroid substitution therapy induces high-density lipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect[J]. *Thyroid*, 2005, 15(5):455-460.
- [31] PUIG N, JIMENEZ-XARRIÉ E, CAMPS-RENO P, et al. Search for reliable circulating biomarkers to predict carotid plaque vulnerability[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):8236.
- [32] EFSTATHIADOU Z, BITSIS S, MILIONIS H J, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2001, 145(6):705-710.
- [33] BORGHI C, CICERO A F G. Serum uric acid and cardiometabolic disease: another brick in the wall? [J]. *Hypertension*, 2017, 69(6):1011-1013.
- [34] GANJI M, NARDI V, PRASAD M, et al. Carotid

plaques from symptomatic patients are characterized by local increase in xanthine oxidase expression[J]. *Stroke*, 2021, 52(9):2792-2801.

- [35] BATTY M, BENNETT M R, YU E. The role of oxidative stress in atherosclerosis[J]. *Cells*, 2022, 11(23):3843.
- [36] OYAMA J, TANAKA A, SATO Y, et al. Rationale and design of a multicenter randomized study for evaluating vascular function under uric acid control using the xanthine oxidase inhibitor, febuxostat; the PRIZE study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15:87.
- [37] NAKAJIMA Y, YAMADA M, AKUZAWA M, et al. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women: one-year follow-up study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(8):3280-3287.
- [38] KU E J, YOO W S, CHUNG H K. Management of subclinical hypothyroidism: a focus on proven health effects in the 2023 Korean thyroid association guidelines [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2023, 38(4):381-391.

(收稿日期:2023-06-25 修回日期:2023-12-20)

(编辑:冯 甜)

(上接第 1217 页)

- [12] KC A K, SHRESTHA B L. Multiple epidermal inclusion cysts of epiglottis [J]. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2021, 19(74):275-277.
- [13] 任妍妍, 张庆翔, 何双八. 继发于会厌囊肿感染的急性会厌炎的治疗分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2022, 29(8):532-534.
- [14] LE MINH K, NGUYEN DINH P, DOAN THI HONG N, et al. Subtotal laryngectomy with epiglottic reconstruction for glottic carcinoma: a single institutional experience [J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15:2321-2328.
- [15] 郑怡, 董飞林, 苏立众. 支撑喉镜下 CO₂ 激光显微手术与低温等离子刀治疗会厌囊肿的疗效比较[J]. *浙江临床医学*, 2017, 19(8):1487-1488.
- [16] 陈晨, 雷勇刚. 高频电刀工作原理及灼伤的预防措施[J]. *激光杂志*, 2012, 33(4):94.

[17] 阳光, 王东, 袁晓英, 等. 425 例内镜下摘除结肠息肉患者术后并发症的临床分析[J]. *重庆医学*, 2016, 45(35):4998-5000.

- [18] 林园园, 何洁, 李中华, 等. 结直肠息肉样病变内镜活检和内镜切除术后病理差异分析[J]. *中国内镜杂志*, 2020, 26(3):17-23.
- [19] 王洪武, 李冬妹, 张楠, 等. 经气管镜电圈套器联合 CO₂ 冷冻及氩等离子体凝固等治疗 77 例气道内肿瘤和息肉[J]. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(6):294-298.
- [20] 万文明. 支撑喉镜下二氧化碳激光切除术与高频电刀切除术治疗会厌囊肿的效果及囊肿切除率、复发率[J]. *当代医药论丛*, 2023, 21(16):56-59.

(收稿日期:2023-07-28 修回日期:2024-01-03)

(编辑:唐 璞)