

• 临床检验研究论著 •

亚临床甲状腺功能减退症患者血脂与同型半胱氨酸的代谢特点

魏 艳,解佳妹,石立新

(江苏省扬州市江都人民医院,江苏扬州 225200)

摘 要:目的 研究亚临床甲状腺功能减退症患者血脂、同型半胱氨酸(HCY)的代谢特点。方法 亚甲减患者 92 例,甲减患者 34 例,对照者 57 例,分别检测血总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)与 HCY 的水平并比较。结果 亚甲减组的 TC、LDL-C、HCY 水平明显高于对照组($P<0.01$),与甲减组差异也有统计学意义($P<0.05$)。亚甲减患者治疗后促甲状腺激素(TSH)、TC、HCY、LDL-C 与治疗前相比显著降低($P<0.01$),而 TG、HDL-C 无显著性差异($P>0.05$)。超敏促甲状腺激素(HS-TSH)与 TC、LDL-C、HCY 呈正相关。结论 亚临床甲减是脂代谢异常及高 HCY 血症的高危因素之一,特别当 HS-TSH ≥ 10 mU/L,亚甲减患者应积极考虑替代治疗。

关键词:亚临床甲状腺功能减退症; 血脂; 同型半胱氨酸; 超敏促甲状腺素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.24.028

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)24-3330-02

The metabolic characteristics of lipid profile and homocysteine in the patients with subclinical hypothyroidism

Wei Yan, Xie Jiamei, Shi Lixin

(Jiangdu People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225200, China)

Abstract: Objective To study metabolic characteristics of lipid profile and homocysteine in the patients with subclinical hypothyroidism (SCH). **Methods** 92 patients with SCH, 34 patients with hypothyroidism and 57 control subjects were recruited in the study. Serum HS-TSH, TC, TG, LDL-C, HDL-C and HCY were measured and compared. **Results** The levels of TC, LDL-C and HCY were higher in patients with SCH than the control subjects ($P<0.01$). The levels of TC, LDL-C and HCY had significant differences between patients with SCH and patients with hypothyroidism ($P<0.05$). After treatment, The levels of TSH, TC, HCY and LDL-C were significantly decreased, except TG and HDL-C. HS-TSH was positively correlated with TC, LDL-C and HCY. **Conclusion** SCH was a risk factor of abnormal lipid metabolism and hyperhomocystinemia.

Key words: subclinical hypothyroidism; lipid profile; homocysteine; HS-TSH

亚临床甲状腺功能减退症是指血清促甲状腺激素(TSH)水平升高,血清游离甲状腺素(FT4)和游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平正常,患者没有或几乎没有甲状腺功能减退的相应症状和体征的甲状腺疾病,简称亚临床甲减。近年来,随着超敏促甲状腺激素(HS-TSH)测定的敏感性、灵敏度的提高,亚临床甲减病例越来越多地被发现。有研究证实,亚临床甲减的发病率是临床甲减的 3 倍^[1],且可进一步演变为甲状腺机能减退症(简称“甲减”)。许多文献报道,甲减常合并冠心病(CHD)^[2-3],常合并高脂血症和同型半胱氨酸(HCY)升高^[4],亚甲减患者血脂及 HCY 改变的报道较少且不一致。本研究旨在通过对亚甲减患者的血脂谱,HCY 进行临床分析,探讨甲状腺功能,尤其是 HS-TSH 与血脂、HCY 之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 择本院 2011 年 7 月至 2013 年 3 月亚甲减患者共 92 例(为初次发现,未经治疗),排除垂体瘤、恶性肿瘤;根据 HS-TSH 浓度,将 92 例亚临床甲减患者分为亚 A 组(4.2 mU/L $<$ HS-TSH <10 mU/L)和亚 B 组(HS-TSH ≥ 10 mU/L),亚 A 组 54 例,男 22 例,女 32 例,年龄 23~54 岁,平均(32.1 ± 5.4)岁;亚 B 组 38 例,男 15 例,女 23 例,年龄 20~56 岁,平均(32.6 ± 4.8)岁。甲减患者 34 例,男 14 例,女 20 例,年龄 22~55 岁,平均(32.1 ± 5.4)岁。甲减的诊断标准:HS-TSH 升高,FT4、FT3 降低及相应的临床表现;或者 TSH 升高、FT4 降低、FT3 正常及轻微甲减症状^[5]。亚甲减的诊断标准:HS-TSH >4.2 mU/L,而 FT3、FT4 正常,无症状或仅有轻微甲减症状^[6]。对照组选择同期体检健康者 57 例,其中男 21

例,女 36 例,年龄 18~57 岁,平均(34.2 ± 4.1)岁;所有检测对象均无家族性高脂血症、高血压病、糖尿病、贫血、肝肾病史,无家族性高 HCY 血症,近 3 个月均未服用影响血脂、HCY 代谢的药物。以上三组在年龄、性别等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 所有检测对象正常饮食情况下,禁食 10 h,次日清晨空腹抽取静脉血 5 mL,0.5 h 后分离血清,分 2 份分别放置于 -40°C 保存。HS-TSH ≥ 10 mU/L、TMAb 及 TGAb 阳性、合并高脂血症和 HCY 升高的亚甲减患者 30 例,予左旋甲状腺素(L-T4)治疗,初始剂量 25~50 $\mu\text{g/d}$,并逐渐增至 50~150 $\mu\text{g/d}$,治疗 8 周后,处理同上。

1.2.2 指标检测 1 份标本以电化学发光法(Roche cobas e 601)检测甲状腺功能,包括 HS-TSH、FT3、FT4。另外 1 份以全自动生化仪(Roche Modular D+P)及浙江泰司特生物技术有限公司生产的试剂检测血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C、HCY 等指标。

1.3 统计学处理 计量资料均服从正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,运用 SPSS16.0 统计软件,组间比较采用 t 检验,检测指标间的相关性采用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组间甲状腺功能、HCY、血脂的检测结果 亚甲减组的 HS-TSH、TC、LDL-C、HCY 与对照组比较,有显著性差异($P<0.01$),FT3、FT4、TG 与对照组比较,无显著性差异($P>0.05$);亚甲减组的 TC、LDL-C、HCY 与甲减组比较,有显著性

差异($P<0.05$);甲减组 FT3、FT4、HS-TSH、TG、TC、LDL-C、HCY 较对照组均有显著性差异($P<0.01$);3 组间 HDL-C 无差异($P>0.05$)。亚 A 组的 TC、LDL-C、HCY 与对照组比较,

有显著性差异($P<0.05$);亚 B 组的 TC、LDL-C、HCY 与对照组比较,有显著性差异($P<0.01$);亚 A 组、亚 B 组间 TC、LDL-C、HCY 水平,有明显差异($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组间甲状腺功能、血脂、HCY 的检测结果

组别	<i>n</i>	HS-TSH (mU/L)	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HCY (μmol/L)
甲减组	34	35.26±18.26*	3.47±1.24*	6.22±3.16*	1.72±0.56*	7.22±1.20*	1.23±0.36	4.06±1.35*	18.66±7.40*
亚甲减组	92	10.12±2.96*	4.29±1.21	16.82±2.87	1.44±0.40	6.30±1.31*△	1.23±0.29	3.28±0.59*△	16.78±6.70*△
亚 A 组	54	7.38±2.33	4.31±1.11	16.89±2.95	1.43±0.41	6.01±1.27◇	1.25±0.28	3.07±0.58◇	14.80±5.50◇
亚 B 组	38	14.02±3.15	4.28±1.27	16.72±2.75	1.46±0.38	6.72±1.38*#	1.21±0.31	3.57±0.61*#	17.10±7.50*#
对照组	57	3.54±0.56	4.48±1.02	17.32±2.56	1.38±0.46	4.67±1.07	1.29±0.24	2.49±0.68	11.47±4.30

*: $P<0.01$;◇: $P<0.05$,与对照组比较;△: $P<0.05$,与甲减组比较;#: $P<0.05$,与亚 A 组比较。

2.2 治疗前后甲状腺功能、HCY、血脂的检测结果 HS-TSH 与其他指标相关性分析 以 HS-TSH 为自变量,TC、LDL-C、HCY 为应变量作相关分析。HS-TSH 分别与 TC($r=0.407$, $P<0.01$)、LDL-C($r=0.354$, $P<0.01$)、HCY($r=0.519$, $P<0.01$)呈正相关。

2.3 治疗前后甲状腺功能、HCY、血脂的检测结果 治疗前 HS-TSH、FT3、FT4、TG、TC、HDL-C、LDL-C、HCY 水平分别为(14.77±2.33) mU/L、(4.18±1.16) pmol/L、(16.34±2.65) pmol/L、(1.54±0.31) mmol/L、(6.82±1.48) mmol/L、(1.17±0.82) mmol/L、(3.62±0.75) mmol/L、(17.27±5.57) μmol/L;治疗后分别为(3.28±2.66) mU/L、(4.26±1.49) pmol/L、(17.52±2.89) pmol/L、(1.46±0.42) mmol/L、(4.14±1.59) mmol/L、(1.26±0.34) mmol/L、(2.83±0.91) mmol/L、(11.04±2.13) μmol/L。治疗前后 HS-TSH、TC、LDL-C、HCY 比较,有显著性差异($P<0.01$),而治疗前后 TG、HDL-C 水平差异无显著性($P>0.05$)。

3 讨 论

亚临床甲减是甲状腺功能减退的早期阶段,有研究表明^[7],单独 HS-TSH 升高常伴有组织甲状腺素的缺乏,因此亚临床甲减又定义为轻度甲状腺功能衰竭。亚临床甲减是一种临床常见病,其患病率高达 3%~15%^[8],其对人类潜在的危害,尤其是对血脂、HCY 乃至动脉硬化及心血管的影响,成为目前内分泌学研究的热点。

在本研究中,3 组间 HDL-C 无显著性差异,这是因为 FT4 有增强胆固醇脂转移蛋白(CETP)以及肝酯酶(HL)的作用,CETP 将胆固醇酯从 HDL2 转移给 VLDL、LDL 以及乳糜微粒,并将 TG 反向转移给 HDL2。HDL2 在 HL 的作用下浓缩形成 HDL3。亚临床甲减 HDL2 水平下降而 HDL3 水平升高。目前常用的测定方法尚无法完全区分两种 HDL-C,因此许多研究结果显示亚临床甲减人群与甲状腺功能正常人群的 HDL-C 水平差异无统计学意义。有关亚临床甲减人群 TG 水平,各研究结果不一致。在本研究中仅甲减组与对照组有差异,其他组间比较无差异。可能与饮食因素有关,相对于西方饮食结构,国人的饮食一直以碳水化合物为主,且 TG 的代谢半衰期较短,采血前的近期饮食对其水平影响大。另外在本研究中未考虑体质指数、腰臀比因素,可能是肥胖患者流向肝脏的游离脂肪酸增多,导致极低密度脂蛋白产生增加,从而形成高 TG 血症^[9],对研究结果有一定影响。本研究中亚临床甲减患者血清 TC、LDL-C 升高,以 HS-TSH≥10 mU/L 者 LDL-C 升高明显,且 HS-TSH 与 TC、LDL-C 呈正相关。其机

制可能是甲状腺激素能诱导肝细胞表面 LDL 受体的 mRNA 水平增加,使 LDL 受体数目及活性增加。在亚临床甲减状态下,LDL 受体数目和活性下降,对循环中的 LDL-C 摄取减少,从而使 LDL-C 的降解和清除减少。甲状腺激素还能促进 HMGcA 还原酶的合成,使胆固醇合成增多,但同时又促进胆固醇转变为胆汁酸,增加胆固醇的转变,而且此作用强于前者,故当甲状腺功能减退时,血清胆固醇的转化减慢,从而使血清胆固醇升高。Canaris 等^[10]的分组研究也证实了血脂水平随 HS-TSH 水平升高而升高。有研究报道,血清 TSH 水平每升高 1 mU/L,则女性血清总胆固醇浓度升高 0.09 mmol/L(3.5 mmol/L),男性升高 0.16 mmol/L(6.2 mmol/L)^[11]。随着亚临床甲减 HS-TSH 的升高,常伴有高脂血症,与甲状腺功能减退呈类似改变。

HCY 可直接或间接通过损伤血管内皮细胞,造成内皮细胞功能障碍,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而引起动脉粥样硬化和栓塞^[12]。本研究结果提示,亚甲减组 HCY 较对照组升高($P<0.01$),以 HS-TSH≥10 mU/L 者 HCY 升高更明显,且 HS-TSH 与 HCY 呈正相关。原因为在亚临床甲减状态下代谢率减慢,胃酸分泌减少,肠道吸收功能障碍,可造成叶酸和维生素 B₁₂ 的缺乏,导致 N5,N10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)和胱硫醚 B 合成酶(CBS)活性减低,使甲基化途径障碍,阻碍蛋氨酸的合成,从而造成 HCY 在体内的蓄积。另一方面,亚甲减患者体内氧化代谢减慢,也可引起 MTHFR、CBS 活性下降,同样导致高 HCY 血症。亚甲减患者 HCY 随 HS-TSH 的升高而升高,从而大大增加了动脉粥样硬化和栓塞的风险。

目前国内外研究已表明,临床甲减患者心脑血管疾病发生率较正常人群高两倍,与血清 HCY 显著增高和高脂血症有关^[13]。在本研究中亚甲减患者也呈高脂血症和高 HCY 血症表现,特别是 HS-TSH≥10 mU/L 的患者。关于亚临床甲减是否需要左旋甲状腺素(L-T4)替代治疗目前还存在着一定争议。在本研究中亚临床甲减合并高脂血症和高 HCY 血症的患者使用甲状腺素替代治疗后,高血脂、高 HCY 状态可明显改善。在 HS-TSH 降至正常范围后,患者血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、HCY 均有明显下降,较治疗前存在显著性差异($P<0.01$)。姜晖等^[14]认为用甲状腺素治疗亚临床甲减具有一定的临床意义,积极行 L-T4 替代治疗可阻止其发展为临床甲减。甲状腺激素替代治疗的原则是以最小剂量获得最佳的治疗效果,故需注意在治疗过程中掌(下转第 3334 页)

参考文献

[1] 曹然,汪东方. ANCA 相关性小血管炎性肺炎的影像学表现及预后[J]. 中国医学影像技术,2004,20(1):30-31.

[2] 孙凯,黎磊石. 抗中性粒细胞胞浆抗体滴度检测对微型多动脉炎肾损害活动性的诊断价值[J]. 中华肾脏病杂志,1997,13(6):359-360.

[3] 彭兴. 抗中性粒细胞胞浆抗体检测及其临床意义[J]. 中国实验诊断学,2005,9(1):147-148.

[4] 赵明辉,陈旻. 小血管炎肾损害[J]. 中国实用内科杂志,2006,26(5):333-335.

[5] Mavrogeni S,Karabela G,Gialafos E,et al. Cardiac involvement in ANCA(+) and ANCA(-) churg-strauss syndrome evaluated by cardiovascular magnetic resonance[J]. Inflamm Allergy Drug Targets,2013,12(5):322-327.

[6] Specks U,Merkel PA,Seo P,et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis[J]. N Engl J Med,2013,369(5):417-427.

[7] Csernok E,Gross WL. Current understanding of the pathogenesis of granulomatosis with polyangiitis(Wegener's) [J]. Expert Rev Clin Immunol,2013,9(7):641-648.

[8] Perel SB,Prain KM,Wilson RJ,et al. Diagnostic value of distinguishing and reporting different perinuclear ANCA (P-ANCA) immunofluorescence patterns;a prospective study[J]. Am J Clin Pathol,2013,140(2):184-192.

[9] Eschun GM,Mink SN,Sharma S. Pulmonary interstitial fibrosis as a presenting manifestation in perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody microscopic polyangiitis [J]. Chest,2003,123(1):297-301.

[10] Faurschou M,Helleberg M,Obel N,et al. Incidence of granulomatosis with polyangiitis(Wegener's) in Greenland and the Faroe

Islands;epidemiology of an ANCA-associated vasculitic syndrome in two ethnically distinct populations in the North Atlantic area [J]. Clin Exp Rheumatol,2013,31(1 Suppl 75):S52-55.

[11] Konstantinov KN,Harris AA,Barry M,et al. Sustained remission of antineutrophil cytoplasmic antibody-mediated glomerulonephritis and nephrotic syndrome in mixed connective tissue disease[J]. J Clin Med Res,2013,5(4):316-321.

[12] Zycinska K,Kostrzewa-Janicka J,Nitsch-Osuch A,et al. Cancer incidence in pulmonary vasculitis[J]. Adv Exp Med Biol,2013,788(1):349-353.

[13] Chebbi W,Zantour B,Alaya W,et al. Benzylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated cutaneous vasculitis: A case report and literature review[J]. Rev Med Interne,2013,34(9):561-564.

[14] 陈小文,尧荣凤,鞠北华,等. 狼疮性肾炎中抗中性粒细胞胞浆抗体及其靶抗原的分析[J]. 免疫学杂志,2012,6(28):516-517.

[15] Xin G,Zhao MH,Wang HY. Detection rate and antigenic specificities of antineutrophil cytoplasmic antibodies in chinese patients with clinically suspected vasculitis[J]. Clin Diagn Lab Immunol,2004,11(3):559-562.

[16] 王悦,赵明辉,于静,等. 老年人抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎的临床病理表现[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2002,1(1):15-18.

[17] Gross WL,Csemok E. Immunodiagnostic and pathophysiological aspects of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in vasculities [J]. Curr Opin Rheumatol,1995,7(1):11-19.

[18] Grubb A. Diagnostic value of analysis of Cystatin C and protein HCin biological fluids[J]. Clin Nephrol,1992,38(Suppl 1):S20-27.

(收稿日期:2013-08-02)

(上接第 3331 页)

握使用甲状腺素的剂量,尽量避免使用过量所造成患者甲状腺功能亢进或其他副作用的发生。目前无症状亚甲减患者是否治疗没有统一的推荐指南,亚甲减需要治疗的指征为^[15]:高胆固醇血症、血清 HS-TSH>10 mU/L、甲状腺自身抗体阳性。其目的是针对心脑血管疾病和阻止发展为临床甲减,对于血清 HS-TSH<10 mU/L,甲状腺自身抗体阴性和伴有冠心病者不宜给予甲状腺素治疗,需定期观察上述指标的变化。

参考文献

[1] 阳俊琴. 第一届全国老年人内分泌代谢系统疾病学术会议纪要 [J]. 中华老年医学杂志,2003,22(7):440-440.

[2] Gunduz H,Arinc H,Yolcu M,et al. A case of hypothyroidism mimicking acute coronary syndrome[J]. Int J Cardiovasc Imaging,2006,22(2):141-145.

[3] 张玉芝. 甲状腺机能减低合并心血管疾病 41 例临床分析[J]. 右江医学,1997,25(2):67-68.

[4] 宋庆璋,徐风玲,毕秀萍,等. 甲状腺功能减退患者血清同型半胱氨酸及血脂水平检测的临床意义[J]. 检验医学,2007,22(2):176-177.

[5] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:722.

[6] Derwahl KM. 亚临床甲状腺功能减退症的治疗[J]. 国外医学:内分泌学分册,2003,23(6):375-375.

[7] 刘长江,赵咏桔. 亚临床甲状腺功能减退与动脉粥样硬化[J]. 中国实用内科杂志,2007,27(15):1223-1224.

[8] 滕卫平. 开展亚临床甲状腺功能减退症的临床研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2004,20(2):93-95.

[9] Folsom AR,Burke GL,Ballew C,et al. Relation of body fatness and its distribution to cardiovascular risk factors in young blacks and whites. The role of insulin[J]. Am J Epidemiol,1989,130(5):911-924.

[10] Canaris GJ,Manowitz NR,Mayor G,et al. The Coloradothyroid disease prevalence study[J]. Arch Intern Med,2000,160(4):526-534.

[11] Bindeis AJ,Westernsorp RG,Frolich M,et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol level in middle aged men and women;a need for case-finding[J]. Clin Endocrinol,1999,50(2):217-220.

[12] Diekman MJM, Van der Put NM,Blom HJ,et al. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. Clin Endocrinol,2001,54(2):197-204.

[13] Catargi B,Parrot-Roulaud F,Cochet C,et al. Homocysteine, hypothyroidism, and effect of thyroid hormone replacement [J]. Thyroid,1999,9(12):1163-1166.

[14] 姜晖,刘殿新. 左旋甲状腺素对亚临床甲减患者的影响[J]. 中国误诊杂志,2006,46(28):42-43.

[15] 滕卫平. 开展亚临床甲状腺功能减退症的临床研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2004,20(2):93-95.

(收稿日期:2013-08-12)