

• 临床检验研究论著 •

稳定型冠心病合并不同糖代谢状态患者中甲状腺激素测定的意义

张月娥¹, 王楠², 周淑红^{3△}

(1. 安定区第二人民医院内科, 甘肃定西 743000; 2. 甘肃省人民医院心血管内科, 甘肃兰州 730000;
3. 甘肃省人民医院糖尿病内分泌科, 甘肃兰州 730000)

摘要:目的 探讨甲状腺激素水平在稳定型冠心病合并不同糖代谢状态的患者中的意义。方法 采用电化学发光法检测 173 例稳定型冠心病合并不同糖代谢状态的患者和 58 例健康对照者血中甲状腺激素水平, 所有研究者均行 75 g 葡萄糖粉口服试验评价糖代谢情况和胰岛素抵抗指数。结果 甲状腺激素、收缩压、舒张压和胰岛素抵抗指数在稳定型冠心病合并不同糖代谢状态患者中的差异均无统计学意义($P>0.05$)。稳定型冠心病合并 2 型糖尿病组患者的空腹血糖、餐后 2 h 血糖和糖化血红蛋白高于稳定型冠心病合并糖耐量减退和正常糖耐量组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。稳定型冠心病合并糖耐量减退组患者的餐后 2 h 血糖高于稳定型冠心病合并正常糖耐量组和健康对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 血清甲状腺激素水平可能不是参与冠心病合并糖尿病发病机制的影响因素。

关键词: 甲状腺激素; 冠心病; 糖代谢

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.11.011

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)11-1402-03

Significance of determination of serum thyroid hormones of stable coronary heart disease patients in different glucose metabolic statuses

Zhang Yue'e¹, Wang Nan², Zhou Shuhong^{3△}

(1. Department of Internal Medicine, the Second People's Hospital of Andong District, Dingxi, Gansu 743000, China;

2. Department of Cardiovascular, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China;

3. Department of Endocrinology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the importance of serum thyroid hormones level of patients with stable coronary heart disease (CAD) in different glucose metabolic statuses. **Methods** 173 cases of CAD patients in different glucose metabolic statuses and 58 cases of healthy people were enrolled in the study. The levels of thyroid hormones and serum insulin was measured by electrochemiluminescence, and the evaluation of glucose metabolic statuses and insulin resistance index was by means of 75 g oral glucose tolerance test. **Results** There was no significant difference in the levels of systolic pressure (SBP), diastolic pressure (DBP), insulin resistance index and serum thyroid hormones among CAD patients with different glucose metabolic statuses ($P>0.05$). The levels of fasting plasma glucose, 2 hour postprandial plasma glucose (PG2h) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) in CAD complicated with type 2 diabetes group were significantly higher than those in CAD complicated with impaired glucose tolerance group and CAD complicated with normal glucose tolerance group ($P<0.05$). And the PG2h level of CAD complicated with impaired glucose tolerance group was significantly higher than both of CAD complicated with normal glucose tolerance group and normal control group ($P<0.05$). **Conclusion** It indicates that serum thyroid hormones level may not affect glycometabolism in CAD patients.

Key words: thyroid hormones; coronary heart disease; glucose metabolism

甲状腺激素 (TH) 包括甲状腺素 (T4) 和三碘甲状腺原氨酸 (T3) 两种类型。甲状腺是体内 T4 合成的唯一器官, T3 80% 左右来自 T4 在外周的脱碘代谢, 但 T3 的生理活性比 T4 强 5 倍左右。游离甲状腺素 (FT4) 和游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 是实现 TH 生物效应的主要形式。Roos 等^[1] 研究显示, 甲状腺功能正常的人群 FT3 水平降低与胰岛素敏感性降低相关, FT3 水平降低可以通过不同环节影响葡萄糖代谢, 如肝脏相关葡萄糖代谢酶生成减少、骨骼肌葡萄糖转运体减少、细胞线粒体能量代谢率降低以及对交感-肾上腺素的刺激作用减弱, 减少机体对葡萄糖利用, 降低胰岛素敏感性, 进而参与 2 型糖尿病发展。2 型糖尿病也是冠心病的独立危险因素。本文旨在观察稳定型冠心病患者合并不同糖代谢状态下 TH 水平变化, 探讨 TH 水平变化对冠心病患者胰岛素敏感性的影

响, 为冠心病患者中糖代谢紊乱的发病机制提供新的研究思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 3~10 月住院的稳定型冠心病患者 173 例, 其中男性 86 例, 女性 87 例, 平均年龄 (64.5 ± 10.5) 岁, 排除感染、肿瘤、外伤、肝肾疾病及应用抗氧化剂者。排除标准^[2]: 合并其他心脏疾病, 如心脏瓣膜病、心肌病、严重充血性心力衰竭 (NYHA III 级或 IV 级), 近期 (<6 个月) 发生急性心肌梗死者, 既往接受过支架植入手术和冠状动脉搭桥术。所有患者行口服 75 g 葡萄糖耐量试验 (OGTT), 按试验结果将研究对象分为正常糖耐量 (NGT) 组 58 例、单纯糖耐量异常 (IGT) 组 56 例和 2 型糖尿病 (T2DM) 组 59 例, T2DM 符合 1999 年世界卫生组织 (WHO) 诊断标准: 空腹血糖大于或等

于 7.0 mmol/L 和(或)OGTT 血糖大于或等于 11.1 mmol/L; IGT 为 OGTT 血糖大于或等于 7.8 mmol/L 且小于 11.1 mmol/L;NGT 为空腹血糖小于或等于 5.6 mmol/L 和(或) OGTT 血糖小于 7.8 mmol/L。选取同期性别和年龄构成相匹配的 58 例体检健康者作为健康对照组,OGTT 试验为正常糖耐量,不吸烟,无糖尿病家族史,未服用药物。

1.2 方法 冠心病组患者入院后第 1 天由专人测量静息状态下空腹右上肢血压,随后采集禁食 8~10 h 的空腹静脉血 3 mL 检测血糖(氧化酶法),由日立 7170 全自动生化分析仪测定,试剂均由上海德赛公司提供;血清同时用电化学发光法检测甲状腺激素包括促甲状腺激素(TSH)、T3、T4、FT3 和 FT4,试剂购自美国雅培公司,操作按说明书进行;同时检测空腹胰岛素(电化学发光法)。随后口服 75 g 葡萄糖做 OGTT 试验,于餐后 2 h 再抽取静脉血 3 mL 检测血糖(氧化酶法),糖化血红蛋白测

定采用乳胶凝集抑制法,试剂由北京西门子医疗诊断设备有限公司提供。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=空腹血糖×空腹胰岛素/22.5^[3]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.5 分析软件,正态资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,偏态资料以四分位数表示,多组间比较用方差分析,相关性采用 Spearman 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白水平比较 空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白水平在 T2DM 组最高,IGT 组次之,NGT 组最低,前 2 组均高于健康对照组。T2DM 组高于 IGT 组和 NGT 组,但 NGT 与健康对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。甲状腺激素水平在各组间差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 各组甲状腺激素与临床指标检测结果

项目	健康对照组($n=58$)	NGT 组($n=26$)	IGT 组($n=28$)	T2DM 组($n=26$)
年龄(岁)	60.23±9.14	59.41±9.22	57.33±9.02	60.83±9.64
病程(年)	—	6.12±0.21	5.24±1.28	6.13±1.12
体质量指数(kg/m ²)	23.81±6.71	24.20±4.50	25.41±5.52	24.69±5.22
收缩压(mm Hg)	125.81±10.92	133.25±22.72	134.57±22.21	137.78±24.21
舒张压(mm Hg)	75.84±6.96	81.23±13.75	83.52±13.94	87.84±11.27
TSH(mU/L)	3.51±1.99	2.86±1.69	3.02±1.92	2.98±1.73
T3(ng/mL)	1.49±0.24	1.52±0.25	1.41±0.23	1.48±0.14
T4(ng/mL)	92.20±13.94	98.64±23.67	92.08±13.41	97.8±15.4
T3/T4	1.64±0.35	1.59±0.29	1.57±0.37	1.58±0.41
FT3(pmol/L)	4.18±0.59	4.32±0.67	5.82±0.73	5.78±0.64
FT4(pmol/L)	16.38±2.12	17.32±2.73	15.51±2.37	17.18±1.34
FT3/T4	0.26±0.04	0.25±0.05	0.40±0.05	0.38±0.04
糖化血红蛋白(%)	4.61±0.32	5.54±0.51	6.33±0.72☆	7.84±2.13☆△*
空腹血糖(mmol/L)	4.74±0.35	4.84±0.23	5.13±0.51	7.85±1.47☆△*
空腹胰岛素(mU/L)	8.63(5.22)	8.82(6.01)	9.24(5.56)	8.85(6.07)
OGTT 餐后 2 h 血糖(mmol/L)	6.51±0.72	6.75±1.02	9.34±0.92	13.42±2.91☆△*
HOMA-IR	1.21±0.23	1.43±0.11	1.55±0.32	1.57±0.68

—:无数据。☆: $P<0.05$,与健康对照组比较;△: $P<0.05$,与 NGT 组比较;*: $P<0.05$,与 IGT 组比较。

2.2 甲状腺激素相关性分析 Spearman 相关分析显示,TSH、FT3 和 TT3 分别与空腹血糖、OGTT 血糖、糖化血红蛋白和 HOMA-IR 均无相关性($P>0.05$)。

3 讨 论

T2DM 是多种代谢紊乱以及激素分泌异常的综合征,有多种因素参与它的发生、发展,其中包括氧化应激、炎症反应、免疫反应等,其发病机制集中在胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞分泌功能降低。血清中的 TSH 水平控制着甲状腺功能,从碘的摄取到甲状腺球蛋白的合成及碘化作用,并调节 T4 的分泌。血清中 TSH 水平受下丘脑促甲状腺素释放激素的促进作用与血中甲状腺激素水平的负反馈作用所控制。外周 FT4 的任何变化均会导致血清 TSH 的加倍响应。目前在 T2DM 患者甲状腺激素水平变化方面,国内外研究多集中在 T2DM 中各种甲状腺功

能异常与心血管病变、肾脏病变等的相关性研究。T2DM 患者中甲状腺功能与健康体检者相比其异常发生率(14.2%)明显增高;以亚临床甲状腺功能减退为主,是健康体检者的 3.8 倍,女性患者发生率高^[4]。俞利红等^[5]研究表明,在 T2DM 患者中 TSH 与糖化血红蛋白呈负相关性,T3 与胆固醇、低密度脂蛋白呈正相关性,FT3 与糖化血红蛋白、空腹血糖、年龄呈负相关性,FT3 和 TSH 为因变量进行多元逐步回归分析,年龄和空腹血糖是影响 FT3 变化的独立因素。在 T2DM 人群中进行的大部分前瞻性研究认为亚甲状腺功能减退是发生心血管疾病的独立危险因素,高 TSH 水平可以导致血脂紊乱、高凝状态、血流动力学异常以及内皮功能损伤从而导致心血管疾病的发生^[6]。也有研究表明甲状腺激素变化在糖尿病合并肾病时随着尿蛋白的增高 FT3 逐渐降低,TSH 逐渐升高,FT3 减

少的主要原因是 FT4 在血液中的转化 FT3 障碍,而不是甲状腺激素分泌减少所致^[7]。在冠心病心功能不全和急性心肌梗死患者中正常甲状腺内环境平衡发生改变出现甲状腺激素轴低下,表现为 T3 降低,反 T3 升高和 TSH 无变化。冠状动脉病变程度与 FT3 水平呈负相关,却与反 T3 呈正相关^[8]。

本研究表明,在冠心病合并不同糖代谢状态下甲状腺相关激素测定(包括 T3、T4、TSH、T3/T4、FT3、FT4 和 FT3/FT4)结果无明显差异。而且甲状腺激素与血糖水平及胰岛素抵抗无相关性。一方面有研究表明有类似结果:应用放射免疫学方法检测 TSH 浓度在糖尿病患者组与健康对照组差异无统计学意义($P>0.05$)^[9];另一方面,本研究所选的患者病情相对平稳,糖化血红蛋白均在 8%以下,代谢紊乱不严重,没有直接或间接影响到下丘脑垂体甲状腺轴系统的功能。曾荣辉等^[10]研究也发现在 T2DM 患者中随着血糖的有效控制,血糖水平的下降,FT3 水平逐渐恢复正常。目前有关甲状腺激素与胰岛素抵抗间的相关性研究结果不一致。祁瑞环等^[11]研究表明在 IGT 和 T2DM 中检测 FT3 和 FT4 均与 HOMA-IR 呈正相关。较早的研究在甲状腺功能正常的 T2DM 患者中,T3 水平与血糖水平及糖化血红蛋白水平呈负相关^[12]。通过观察稳定型冠心病合并不同糖代谢状态患者的甲状腺激素水平,为糖尿病病情的评估和控制提供一定的临床指导。但是本研究病例数偏少,因此甲状腺激素与胰岛素抵抗的因果关系尚需要进一步推断证实。

参考文献

[1] Roos A,Bakker SJL,Links TP,et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects[J]. J Clin Endocrinol Metab,2007,92(2):491-496.

(上接第 1401 页)

参考文献

[1] Linkins LA,Choi PT,Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism:a meta-analysis[J]. Ann Intern Med,2003,139(11):893-900.

[2] Higashi MK,Veenstra DL,Kondo LM,et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy[J]. JAMA,2002,287(13):1690-1698.

[3] Loebstein R,Yonath H,Peleg D,et al. Interindividual variability in sensitivity to warfarin-nature or nurture? [J]. Clin Pharmacol Ther,2001,70(2):159-164.

[4] Wadelius M,Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin:current status and future challenges[J]. Pharmacogenomics J,2007,7(2):99-111.

[5] Caldwell MD,Awad T,Johnson JA,et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose[J]. Blood,2008,111(8):4106-4112.

[6] 徐兆珍,宋丽婷,郭欣,等. 联合检测抗核抗体和抗双链 DNA 抗体在狼疮性肾炎诊断中的作用[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(3):287-289.

[2] 周淑红,刘文智,张哲梅. 冠心病合并不同糖代谢状态患者血 8-羟基脱氧鸟苷水平与胰岛素抵抗指数和糖化血红蛋白相关性[J]. 内科,2012,7(1):1-3.

[3] 刘文智,周淑红. 胰岛素抵抗和动态血压在 2 型糖尿病肾病中的作用[J]. 中国临床研究,2011,24(1):12-14.

[4] 张美英,秦淑兰,杨雅,等. 2 型糖尿病患者甲状腺功能状态的研究[J]. 南昌大学学报:医学版,2012,52(12):42-43.

[5] 俞利红,朱麒麟. 2 型糖尿病患者糖脂代谢与血清甲状腺激素相关性分析[J]. 中国糖尿病杂志,2012,20(5):363-366.

[6] Ochs N,Auer R,Bauer DC,et al. Meta-analysis:subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality[J]. Ann Intern Med,2008,148(11):832-845.

[7] 段立志,尚国爱,吴会玲,等. 2 型糖尿病患者甲状腺激素水平的临床分析[J]. 武警后勤学院学报:医学版,2013,22(2):97-99.

[8] 薛书峰,娄书花,张桂清,等. 不稳定型心绞痛患者甲状腺激素水平与冠状动脉病变的关系[J]. 中国心血管病研究杂志,2005,3(2):122-124.

[9] 唐浩熙,李介华,夏明凯,等. 超敏促甲状腺激素在糖尿病并发心肌梗死中的作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2005,3(4):306-307.

[10] 曾荣辉,李绪娴. 2 型糖尿病患者甲状腺激素临床分析[J]. 广东医学,2010,31(9):1122-1123.

[11] 祁瑞环,黄有媛,聂庆东. 早期 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗与甲状腺激素水平的关系研究[J]. 中国全科医学,2012,15(18):2023-2025.

[12] Schlienger JL,Anceau A,Chabrier G,et al. Effect of diabetic control on the level of circulating thyroid hormones[J]. Diabetologia,1982,22(6):486-488.

(收稿日期:2014-01-11)

[7] Kringen MK,Haug KB,Grimholt JL,et al. Genetic variant of VKORC1 and CYP4F2 genes related to warfarin maintenance dose in patients with myocardial infarction[J]. J Biomed Biotechnol,2011,15:739-751.

[8] Lee SC,Ng SS,Oldenburg J,et al. Interethnic variability of warfarin maintenance requirement is explained by VKORC1 genotype in an Asian population[J]. Clin Pharmacol Ther,2006,79(3):197-205.

[9] Cen HJ,Zeng WT,Leng XY,et al. CYP4F2 rs2108622:a minor significant genetic factor of warfarin dose in Han Chinese patients with mechanical heart valve replacement[J]. Br J Clin Pharmacol,2010,70(2):234-240.

[10] Schalekamp T,Brasse BP,Roijers JFM,et al. VKORC1 and CYP2C9 genotypes and phenprocoumon anticoagulation status:interaction between both genotypes affects dose requirement[J]. Clin Pharmacol Ther,2007,81(2):185-193.

[11] Millican EA,Lenzini PA,Milligan PE,et al. Genetic-based dosing in orthopedic patients beginning warfarin therapy [J]. Blood,2007,110(5):1511-1515.

(收稿日期:2014-01-09)