

• 临床检验研究论著 •

原发性甲状腺功能减退与血清小而密低密度脂蛋白胆固醇水平的相关分析*

袁俊菲, 林 杰, 孔维菊, 肖 立, 陈力平[△]

(中国人民解放军第一〇一医院检验科, 江苏无锡 214044)

摘要:目的 研究不同程度原发性甲状腺功能减退患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)水平的变化,探讨甲状腺功能减退时血清 sdLDL-C 水平变化的临床意义。方法 选取临床性原发性甲状腺功能减退受试者 60 例(甲减组),亚临床性甲状腺功能减退受试者 96 例(亚甲减组)及甲状腺功能正常的受试者 132 例(正常组)。取空腹血检测 FT3、FT4、促甲状腺激素(TSH)、TG、TC、HDL-C、LDL-C、载脂蛋白 A I (ApoA I)、载脂蛋白 B(ApoB)及 sdLDL-C 水平。采用方差分析、Kruskal-Wallis *H* 检验及 Spearman 等级相关分析进行统计学分析。结果 亚甲减组血清 sdLDL-C 水平显著高于正常组($t=5.78, P<0.01$),甲减组血清 sdLDL-C 水平显著高于正常组($t=6.68, P<0.01$)和亚甲减组($t=-2.88, P<0.01$);组间差异有统计学意义($F=37.66, P<0.01$)。相关性分析显示不同程度甲状腺功能减退患者 sdLDL-C 与经对数转换后的 TSH 浓度值(LgTSH)呈正相关($r=0.203, P=0.011$),与 FT4 呈负相关($r=-0.169, P=0.035$)。结论 sdLDL-C 水平升高是原发性甲状腺功能减退患者血脂异常的表现之一,可能是甲状腺功能减退患者发生动脉粥样硬化的重要危险因素。

关键词:甲状腺功能减退; 小而密低密度脂蛋白; 甲状腺激素; 动脉粥样硬化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.17.005

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)17-2282-03

The correlation analysis of primary hypothyroidism and serum small dense low density lipoprotein-cholesterol concentration*

Yuan Junfei, Lin Jie, Kong Weiju, Xiao Li, Chen Liping[△]

(Department of Clinical Laboratory, the 101st Hospital of PLA, Wuxi, Jiangsu 214044, China)

Abstract: Objective To study the serum small dense low density lipoprotein-cholesterol (sdLDL-C) concentration in patients with clinical and sub-clinical primary hypothyroidism, and to explore the clinical significance of serum sdLDL-C determination in patients with hypothyroidism. **Methods** 60 patients with clinical hypothyroidism (clinical hypothyroidism group), 96 cases with sub-clinical hypothyroidism (sub-clinical hypothyroidism group) and 132 normal subjects (normal group) were enrolled in the study. FT3, FT4, thyroid stimulating hormone (TSH), TG, TC, HDL-C, LDL-C, apolipoprotein A I (ApoA I), apolipoprotein B (ApoB), and sdLDL-C concentrations were measured. Analysis of Variance, Kruskal-Wallis *H* test and Spearman rank correlation analysis were used for statistical analysis. **Results** The concentration of sdLDL-C in sub-clinical hypothyroidism group was significantly higher than that in normal group ($t=5.78, P<0.01$), the concentration of sdLDL-C in clinical hypothyroidism group was significantly higher than that in sub-clinical hypothyroidism group ($t=-2.88, P<0.01$) and in normal group ($t=6.68, P<0.01$). There was statistically significant difference among groups ($F=37.66, P<0.01$). Correlation analysis showed that sdLDL-C in primary hypothyroidism patients was positively correlated with LgTSH ($r=0.203, P=0.011$), and negatively correlated with FT4 ($r=-0.169, P=0.035$). **Conclusion** The high concentration of sdLDL-C is a manifestation of dyslipidemia in primary hypothyroidism patients, and an important risk factor for atherosclerosis in primary hypothyroidism patients.

Key words: hypothyroidism; small dense low-density lipoprotein; thyroid hormones; atherosclerosis

原发性甲状腺功能减退按程度分为临床性和亚临床性甲状腺功能减退,甲状腺功能减退导致的脂代谢紊乱会促进心血管病的发生^[1]。小而密低密度脂蛋白(sdLDL)是动脉粥样硬化的重要危险因素^[2],现国内关于甲状腺功能减退患者小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)水平的报道较少,本课题组使用了日本电化研株式会社研发的均相酶法检测血清 sdLDL-C 浓度,分析了原发性甲状腺功能减退患者甲状腺相关激素与 sdLDL-C 及其他血脂组分的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 8 月至 2012 年 12 月于中国人民解放军第一〇一医院健康体检中心和门诊就诊者共 288 例。纳入条件:经体检、病史询问、实验室和 B 超检查未发现恶性

肿瘤、垂体瘤、肝肾疾病、糖尿病、高血压病的相关证据,近三个月未服用对血糖、血脂、甲状腺激素有影响的药物。根据甲状腺激素水平和病史将上述人群分为三组:甲状腺激素水平正常者 132 例(正常组),年龄 20~82 岁,平均(39.6±13.3)岁,其中男性占 28.8%(38/132),女性占 71.2%(94/132);亚临床性甲状腺功能减退受试者 96 例(亚甲减组),年龄 19~86 岁,平均(47.2±18.2)岁,促甲状腺激素(TSH)>5.5 μIU/mL,FT3 和 FT4 在正常范围内,其中男性占 30.2%(29/96),女性占 69.8%(67/96);临床性甲状腺功能减退受试者 60 例(甲减组),年龄 19~87 岁,平均(49.0±18.6)岁, TSH>5.5 μIU/mL, FT4<11.5 pmol/L 且(或) FT3<3.5 pmol/L,其中男性占 38.3%(23/60),女性占 61.7%(37/60)。

1.2 仪器与试剂 Olympus AU2700 自动分析仪测定常规血脂检测的相关指标。sdLDL-C 检测试剂由上海盈科医学生物科技有限公司惠赠,采用均相酶法;TC、HDL-C、LDL-C 检测试剂为日本电化生研株式会社生产,TG 检测试剂为中国九强公司生产,用比色法测定;载脂蛋白(Apo) A I、ApoB 检测试剂为英国 Randox 公司生产,用免疫透射比浊法测定;FT3、FT4 和 TSH 使用购自西门子医疗诊断有限公司的 ADVIA Centaur CP 仪器采用化学发光免疫分析法测定。

1.3 方法 受试者于早晨空腹、安静状态下采静脉血,0.5 h 内分离血清,3 h 内完成 TC、TG、HDL-C、LDL-C、sdLDL-C、ApoA I、ApoB、FT3、FT4 和 TSH 检测。按试剂厂家说明书设置测试参数,用相应校正品和质控物进行定标和质量控制。计算非 sdLDL-C 的 LDL-C 的浓度和 sdLDL-C 与 LDL-C 浓度的比值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据分析;年龄、TC、HDL-C、LDL-C、sdLDL-C、ApoA I、ApoB、FT3、FT4、经对数转换后的 TSH 浓度值(LgTSH)以及非 sdLDL-C 和 sdLDL-C/LDL-C 等数据均为近似正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;各项数据多组间比较采用单因素方差分析;组间差异有统计学意义后的两两比较采用 LSD 法(方差齐性)和 Tamhane 法(方差不齐);两组间数据的比较采用 *t* 检验。TG 检测数据为正偏态分布,以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示;多组间比较采用 Kruskal-Wallis

H 检验;两两比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。相关分析采用 Spearman 等级相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 甲减组、亚甲减组和正常组一般资料和激素水平的比较 正常组、亚甲减组和甲减组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),甲减组 TSH 水平最高,为 $(62.93 \pm 52.02) \mu\text{IU/mL}$,且随 TSH 水平的增高,患者年龄均值增大。三组间比较,FT3 和 FT4 水平的差异有统计学意义($P<0.05$),但正常组和亚甲减组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 甲减组、亚甲减组和正常组 sdLDL-C 及其他血脂指标分布特征 除 ApoA I 外, TG、TC、HDL、LDL、sdLDL-C、非 sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 及 ApoB 在正常组、亚甲减组、甲减组中均值依次增高,并且三组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。其中甲减组 TC、LDL-C、sdLDL-C、非 sdLDL-C 和 ApoB 与正常组和亚甲减组两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。但 TG、HDL、sdLDL-C/LDL-C 在亚甲减组和甲减组两组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 原发性甲状腺功能减退患者血脂指标和甲状腺激素水平的相关性分析 原发性甲状腺功能减退时,TC、LDL-C、sdLDL-C 水平均与 LgTSH 呈正相关,与 FT4 呈负相关;TC、LDL-C 与 FT3 呈负相关。见表 3。

表 1 甲减组、亚甲减组与正常组年龄及甲状腺激素水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH($\mu\text{IU/mL}$)
正常组	132	39.6 \pm 13.3	4.69 \pm 0.75	15.92 \pm 2.72	2.03 \pm 1.16
亚甲减组	96	47.2 \pm 18.2 ^a	4.67 \pm 0.58	16.32 \pm 3.00	9.85 \pm 4.17 ^a
甲减组	60	49.0 \pm 18.6 ^{ab}	2.93 \pm 1.30 ^{ab}	7.71 \pm 4.32 ^{ab}	62.93 \pm 52.02 ^{ab}
<i>F</i>		9.55	101.43	162.78	141.69
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

^a: $P<0.05$,与正常组比较;^b: $P<0.05$,与亚甲减组比较。

表 2 三组间 sdLDL-C 与其他 8 项血脂指标水平的比较

组别	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	sdLDL-C (mmol/L)	非 sdLDL-C (mmol/L)	sdLDL-C/ LDL-C	ApoAII (g/L)	ApoB (g/L)
正常组	0.99(0.68~1.23)	4.35 \pm 0.58	1.32 \pm 0.27	2.26 \pm 0.49	0.60 \pm 0.24	1.65 \pm 0.37	0.27 \pm 0.08	1.54 \pm 0.40	0.83 \pm 0.27
亚甲减组	1.44(0.93~1.87) ^a	5.10 \pm 1.10 ^a	1.44 \pm 0.41 ^a	2.77 \pm 0.86 ^a	0.90 \pm 0.24 ^a	1.87 \pm 0.64 ^a	0.32 \pm 0.12 ^a	1.63 \pm 0.54	1.06 \pm 0.49 ^a
甲减组	1.49(1.10~2.11) ^a	6.21 \pm 2.08 ^{ab}	1.60 \pm 0.47 ^a	3.57 \pm 1.53 ^{ab}	1.15 \pm 0.62 ^{ab}	2.42 \pm 1.11 ^{ab}	0.33 \pm 0.13 ^a	1.48 \pm 0.41	1.46 \pm 0.79 ^{ab}
<i>H/F</i>	49.90	50.11	12.51	43.00	37.66	27.06	11.34	2.25	33.95
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01

^a: $P<0.05$,与正常组比较;^b: $P<0.05$,与亚甲减组比较。

表 3 甲状腺功能减退时主要血脂参数和甲状腺相关激素水平相关分析

血脂参数	与 LgTSH 的关系		与 FT4 的关系		与 FT3 的关系	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TG	0.113	0.159	-0.039	0.633	-0.102	0.205
TC	0.283	0.000	-0.329	0.000	-0.282	0.000
LDL-C	0.248	0.002	-0.252	0.002	-0.233	0.003
sdLDL-C	0.203	0.011	-0.169	0.035	-0.110	0.173

3 讨 论

本研究发现随甲状腺功能减退程度的增加,以 TC、TG、LDL-C、ApoB 和 sdLDL-C 升高为主要表现。甲状腺功能减退

时,脂质的合成、动员和降解均可降低,而以后者为主。TC 和 LDL-C 在甲减组中浓度均值最高,并与亚甲减组和正常组比较差异均有统计学意义,与 Ozcan 等^[3]和郭卫军^[4]的报道一致。

本研究数据分析显示,正常组、亚甲减组和甲减组中,sdLDL-C 浓度均值依次递增。在亚甲减组和甲减组中非 sdLDL-C 水平也有升高,这说明甲状腺功能减退引起的 LDL 水平升高不仅有 sdLDL-C 水平升高而且其他 LDL-C 组分也有显著升高趋势。目前,甲状腺功能减退和 sdLDL-C 水平之间的关系仍然具有争议,Abbas 等^[5]认为甲减患者有 sdLDL 水平的升高;Kim 等^[6]和 Roscini 等^[7]认为甲减患者和健康人群间 sdLDL 水平没有显著差异;Pearce 等^[8]则认为甲状腺功能减退会引起 LDL 水平的升高,但主要是大而松的低密度脂

蛋白胆固醇升高引起的, sdLDL 没有明显变化。这些可能与实验采用的方法学不同和抽样样本的差异性有关。所以进一步探讨甲状腺功能减退时 LDL 亚组分变化是十分必要的。

本研究显示, TC、LDL-C、sdLDL-C 分别与 LgTSH 呈正相关, 与 FT4 呈负相关。随着 TSH 水平的升高, sdLDL-C 有升高的趋势。这与 Abbas 等^[5]和郭卫军^[4]的报道基本一致。甲状腺功能减退血脂异常发生的可能机制是: 甲状腺激素可调节 LDL 受体活性, 甲状腺功能减退时由于肝细胞表面的 LDL 受体表达下降, 血清 LDL 颗粒的清除被延迟, LDL 水平即升高, 血清 TC 水平亦随之升高。甲状腺功能减退时 LPL 活性降低, 使 TG 的水解减少, 导致 TG 水平升高, 同时使胆固醇从这些脂蛋白转运到 HDL-C 减少, HDL 的合成减少。而在高 TG 水平状态下, 胆固醇脂转运蛋白促使 TG 向 LDL 和 HDL 颗粒中的转运增多, HDL-C 水平和脂蛋白亚组分也会发生改变, 高 LDL-C 和 TG 水平又是影响 sdLDL-C 升高的重要因素^[1,4,9-10]。

甲状腺功能减退患者血脂异常是导致动脉粥样硬化和冠心病的重要危险因素, 对甲状腺功能减退患者进行常规血脂组分检测的同时, 利用方法简便、能应用于临床实验室自动分析的均相酶法检测 sdLDL-C, 能更有利于发现易发生动脉硬化的高危人群, 以采取必要的干预措施, 对疾病的防治诊断有积极意义。

参考文献

[1] Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile[J]. Open Cardiovasc Med J, 2011, 5(1): 76-84.

[2] Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment[J]. QJM, 2006, 99(1): 1-14.

[3] Ozcan O, Cakir E, Yaman H, et al. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 63(2): 203-206.

[4] 郭卫军. 新诊断甲状腺功能减退患者血脂谱及 LDL 和 HDL 亚组分特征[D]. 上海: 复旦大学, 2008.

[5] Abbas JM, Chakraborty J, Akanji AO, et al. Hypothyroidism results in small dense LDL independent of IRS traits and hypertriglyceridemia[J]. Endocr J, 2008, 55(2): 381-389.

[6] Kim CS, Kang JG, Lee SJ, et al. Relationship of low-density lipoprotein (LDL) particle size to thyroid function status in Koreans [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2009, 71(1): 130-136.

[7] Roscini AR, Lupattelli G, Siepi D, et al. Low-density lipoprotein size in primary hypothyroidism. Effects of hormone replacement therapy[J]. Ann Nutr Metab, 1999, 43(6): 374-379.

[8] Pearce EN, Wilson PW, Yang Q, et al. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(3): 888-894.

[9] Duntas LH. Thyroid disease and lipids[J]. Thyroid, 2002, 12(4): 287-293.

[10] 陈力平, 林杰, 孔维菊, 等. 不同血脂水平人群小而密 LDL 胆固醇分布及其与血脂组分的相关性[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(4): 354-358.

(收稿日期: 2014-05-08)

(上接第 2281 页)

在 367 例感染高危 HPV 的妇女宫颈病理诊断中, ICC 组患者的平均年龄(48.3 岁)与其他四个组患者平均年龄比较差异有统计学意义, 表明浸润性宫颈癌的好发年龄为(48.3 ± 7.5)岁。40 ~ < 50 岁是宫颈病变的好发年龄段, 这与 Al-Awadhi 等^[8]的报道基本一致。在 367 例宫颈病变患者中, HPV16 感染率随着宫颈病变程度的加重而增加。HPV16 为沈阳地区最常见、最致病的亚型。

细胞学漏诊的高度宫颈上皮内瘤变中, 有 1/3 为 HPV16 和(或)HPV18 阳性。所以, 在筛查中结合 HPV16/18 基因分型, 可以更好地对风险进行分层管理。2013 年美国阴道镜检查与宫颈病理学会(ASCCP)也特别提出要对细胞学阴性、HPV 阳性的 30 岁以上女性进行 HPV16、18 分型检测, 以及时发现细胞学正常者中存在 CIN 的高危人群, 以及细胞学为非典型鳞状细胞(ASCUS)者中需要更密切随访的人群。

此外 HPV 检测在 CIN 患者的治疗及术后随访中也起着重要作用。尽管对于 CIN 成功的治疗率可达到 90% ~ 95%, 但经过治疗之后, 复发率仍有 10%。这些 CIN 患者未来 8 年内发展为宫颈癌的机会是普通人的 4 ~ 5 倍, 其最大的危险来自治疗不当(残留)或是多灶性疾病复发, 所以患者需要继续随访的同时还要检测 HPV, 常规要求 CIN 治疗后 4 ~ 6 个月进行第一次复查, 6 ~ 12 个月后再进行随访和检查。

参考文献

[1] de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA

in women with normal cytology: a meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(7): 453-459.

[2] Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus - Epidemiology and public health[J]. Arch Pathol Lab Med, 2003, 127(8): 930-934.

[3] Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 348(6): 518-527.

[4] Hopman AH, Smedts F, Dignef W, et al. Transition of high-grade cervical intraepithelial neoplasia to micro-invasive carcinoma is characterized by integration of HPV 16/18 and numerical chromosome abnormalities[J]. J Pathol, 2004, 202(1): 23-33.

[5] Horikawa I, Barrett JC. Transcriptional regulation of the telomerase hTERT gene as a target for cellular and viral oncogenic mechanisms[J]. Carcinogenesis, 2003, 24(7): 1167-1176.

[6] 李静, 屠铮, 赵超, 等. 北京市社区妇女人乳头瘤病毒感染率及其对 HPV 和疫苗认知情况的调查分析[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(3): 168-172.

[7] Rousseau MC, Villa LL, Costa MC, et al. Occurrence of cervical infection with multiple human papillomavirus types is associated with age and cytologic abnormalities[J]. Sex Transm Dis, 2003, 30(7): 581-587.

[8] Al-Awadhi R, Chehadeh W, Jaragh M, et al. Distribution of human papillomavirus among women with abnormal cervical cytology in Kuwait[J]. Diagn Cytopathol, 2013, 41(2): 107-114.

(收稿日期: 2014-04-08)