

• 论 著 •

慢性肾脏病患者的甲状腺功能和血脂水平分析*

韦 莉, 缪淑贤, 徐华国, 张 伟[△]

南京医科大学第一附属医院检验学部, 江苏南京 210029

摘 要:目的 探讨慢性肾脏病(CKD)患者的甲状腺功能和血脂状况。方法 收集 2017 年 1—10 月该院肾脏科 CKD 患者 412 例, 分别检测血清尿素(Urea)、肌酐(Cr)、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)、三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)和促甲状腺素(TSH)水平, 计算估算肾小球滤过率(eGFR)。比较 CKD 各期患者的甲状腺激素和血脂水平, 对甲状腺激素和血脂水平与肾功能指标 Cr 和 eGFR 进行相关性分析, 并对 CKD 各期患者的甲状腺功能和血脂疾病进行比较。结果 CKD 各期患者间 Urea、Cr、TC、LDL-C、HDL-C、FT4 和 TSH 差异有统计学意义($P<0.05$), FT3 差异无统计学意义($P>0.05$)。FT4、HDL-C 水平与 Cr 呈负相关($r=-0.312, -0.207, P<0.05$), 与 eGFR 呈正相关($r=0.282, 0.160, P<0.05$); TSH、TC、LDL-C 水平与 Cr 呈正相关($r=0.143, 0.205, 0.218, P<0.05$), 与 eGFR 呈负相关($r=-0.123, -0.183, -0.193, P<0.05$)。CKD 患者中高胆固醇血症、高三酰甘油血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症、高低密度脂蛋白胆固醇血症发生率分别为 18.93%、21.12%、58.25%、12.14%。有 20.88% 的 CKD 患者存在甲状腺功能紊乱, 最常见的是亚临床甲状腺功能减退(14.08%), 其次是临床甲状腺功能减退(3.64%)和亚临床甲状腺功能亢进(3.16%)。结论 甲状腺功能紊乱和血脂异常是 CKD 患者常见的表现, 动态监测 CKD 患者的甲状腺功能和血脂水平可为早期诊断并治疗甲状腺和血脂疾病提供理论依据。

关键词:慢性肾脏病; 血脂异常; 亚临床甲状腺功能减退; 甲状腺功能紊乱

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.04.013

中图法分类号:R692

文章编号:1673-4130(2022)04-0441-04

文献标志码:A

Analysis of thyroid function and lipid levels in patients with chronic kidney disease*

WEI Li, MIAO Shuxian, XU Huaguo, ZHANG Wei[△]

Department of Laboratory Medicine, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Abstract: Objective To investigate the thyroid function and blood lipid status in the patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** A total of 412 patients with CKD admitted to the nephrology department of this hospital from January 2017 to October 2017 were collected. The levels of serum Urea, creatinine (Cr), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) and thyroid stimulating hormone (TSH) were measured. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated. The thyroid hormones and blood lipids were compared among different stages of CKD. The correlation between the thyroid hormones, and blood lipids levels with the renal indicators Cr and eGFR were analyzed, and the thyroid function and disease of blood lipids were compared among the patients with different stages of CKD. **Results** The differences in Urea, Cr, TC, LDL-C, HDL-C, FT4 and TSH had statistical significance among the patients with different stages of CKD ($P<0.05$), while the FT3 difference was not statistically significant ($P>0.05$). The levels of FT4 and HDL-C were negatively correlated with Cr ($r=-0.312, -0.207, P<0.05$), but positively correlated with eGFR ($r=0.282, 0.160, P<0.05$); the levels of TSH, TC and LDL-C were positively correlated with Cr ($r=0.143, 0.205, 0.218, P<0.05$), but negatively correlated with eGFR ($r=-0.123, -0.183, -0.193, P<0.05$). The incidence rates of hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, low HDL-C and high LDL-C were 18.93%, 21.12%, 58.25% and 12.14%, respectively. The thyroid dysfunction existed in 20.88%

* 基金项目:江苏省实验诊断学重点实验室基金项目(ZDXKB2016005)。

作者简介:韦莉,女,主管技师,主要从事临床免疫学检验相关工作。 [△] 通信作者, E-mail: zhang_wei@njmu.edu.cn。

本文引用格式:韦莉,缪淑贤,徐华国,等.慢性肾脏病患者的甲状腺功能和血脂水平分析[J].国际检验医学杂志,2022,43(4):441-444.

of CKD patients, subclinical hypothyroidism (14.08%) was most common, followed by clinical hypothyroidism (3.64%) and subclinical hyperthyroidism (3.16%). **Conclusion** The thyroid dysfunction and dyslipidemia are common manifestations in CKD patients. Dynamic monitoring of thyroid function and blood lipid levels in CKD patients may provides a theoretical basis for early diagnosis and treatment of thyroid and blood lipids diseases.

Key words: chronic kidney disease; dyslipidemia; subclinical hypothyroidism; thyroid dysfunction

近年来,慢性肾脏病(CKD)的患病率一直呈上升趋势,全世界约有 10% 的人患有 CKD^[1]。CKD 已成为继心脑血管疾病、肿瘤和糖尿病之后又一个严重威胁人类健康的疾病。有研究表明,定期筛查、早期及时诊断 CKD 患者的甲状腺疾病和血脂疾病,可能对减缓 CKD 进展有益^[2]。目前,关于 CKD 患者甲状腺功能及血脂水平的研究较少,本研究通过分析 CKD 不同分期患者甲状腺激素和血脂水平的差异,为临床早期诊断、治疗 CKD 患者并发的甲状腺和血脂疾病提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1—10 月本院肾脏科 CKD 患者(3~5 期)共 412 例,其中男 238 例、女 174 例,年龄 18~95 岁、中位年龄 57 岁。所有患者均经临床诊断为 CKD,并未接受过任何相关治疗。CKD 诊断标准^[3]:估算肾小球滤过率(eGFR)<60 mL/(min·1.73 m²)超过 3 个月。eGFR 根据慢性肾脏疾病流行病学合作研究(CKD-EPI)方程式计算^[4]。排除标准:既往有明确甲状腺疾病史患者,有呼吸、心脏、严重感染等可能影响检测数据者,使用影响甲状腺相关激素和血脂水平的药物者。CKD 患者分期:eGFR 在 30~<60 mL/(min·1.73 m²)为 3 期,15~<30 mL/(min·1.73 m²)为 4 期,<15 mL/(min·1.73 m²)为 5 期。本研究经医院医学伦理委员会批准,且患者或家属均知情同意。

1.2 方法 采用血清分离胶真空采血管采集患者入院时晨起空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 5 min 分离血清,采用 Roche cobas e602 电化学发光分析系统及配套试剂(德国)检测三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)和促甲状腺素(TSH),采用 Beckman Coulter AU5800 全自动生化分析仪及配套试剂(美国)检测血清尿素(Urea)、肌酐(Cr)、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)。部分指标

参考范围:FT3 为 3.10~6.80 pmol/L,FT4 为 12.00~22.00 pmol/L,TSH 为 0.27~4.20 mIU/L,TC 为 3.00~5.70 mmol/L,TG 为 0.00~2.25 mmol/L,HDL-C 为 1.03~1.55 mmol/L,LDL-C 为 2.60~4.10 mmol/L。

1.3 判断标准 甲状腺功能的判断:若 FT3、FT4 和 TSH 在参考范围内,则甲状腺功能正常;若甲状腺激素超出参考范围,则甲状腺功能障碍。其中,若 FT3<3.10 pmol/L,FT4<12.00 pmol/L,TSH>4.20 mIU/L,为临床甲状腺功能减退;FT3 和 FT4 在参考范围内而 TSH>4.20 mIU/L,为亚临床甲状腺功能亢进。血脂疾病的判断:TC>5.70 mmol/L 为高胆固醇血症,TG>2.25 mmol/L 为高三酰甘油血症,HDL-C<1.03 mmol/L 为低高密度脂蛋白胆固醇血症,LDL-C>4.10 mmol/L 为高低密度脂蛋白胆固醇血症。

1.4 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析使用 Spearman 相关。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CKD 各期患者甲状腺激素和血脂血清学指标水平 CKD 患者中糖尿病、高血压、冠心病的发生率分别是 30.10%、79.61%、9.22%。CKD 患者糖尿病发生率从 3 期开始呈明显上升趋势,3~5 期的发生率分别是 20.30%、29.06%和 38.89%。高血压和冠心病的发生率在 CKD 各期间差异无统计学意义($P>0.05$)。随着 CKD 患者期数的上升,Urea、Cr、TC、LDL-C 和 TSH 水平显著升高,FT4 和 HDL-C 水平呈下降趋势,差异有统计学意义($P<0.05$),FT3 水平也呈下降趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 CKD 各期患者一般资料及检测指标结果

变量	全部 CKD 患者($n=412$)	3 期患者($n=133$)	4 期患者($n=117$)	5 期患者($n=162$)	P
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	59(46, 69)	65(51, 72)	60(45, 74)	57(45, 68)	0.004
性别[$n(\%)$]					
男	238(57.77)	80(60.15)	57(48.72)	101(62.35)	0.060
女	174(42.23)	53(39.85)	60(51.28)	61(37.65)	
糖尿病[$n(\%)$]	124(30.10)	27(20.30)	34(29.06)	63(38.89)	0.002

续表 1 CKD 各期患者一般资料及检测指标结果

变量	全部 CKD 患者(<i>n</i> =412)	3 期患者(<i>n</i> =133)	4 期患者(<i>n</i> =117)	5 期患者(<i>n</i> =162)	<i>P</i>
高血压[<i>n</i> (%)]	328(79.61)	99(74.44)	99(84.62)	130(80.25)	0.133
冠心病[<i>n</i> (%)]	38(9.22)	14(10.53)	12(10.26)	12(7.41)	0.590
Urea[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	18.85(12.76,26.95)	9.38(7.87,12.23)	14.52(12.59,20.70)	22.61(17.26,29.38)	<0.001
Cr[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),μmol/L]	507.85(258.28,830.13)	136.00(121.20,163.55)	255.50(229.25,317.00)	700.95(492.75,941.30)	<0.001
eGFR[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mL/(min·1.73 m ²)]	8.71(5.01,19.19)	43.53(35.65,51.76)	19.36(16.92,23.46)	5.84(4.29,9.17)	<0.001
FT3[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),pmol/L]	3.50(2.86,4.13)	3.66(2.92,4.12)	3.58(2.74,4.23)	3.39(2.85,4.13)	0.411
FT4[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),pmol/L]	14.03(11.90,16.13)	15.23(13.53,17.01)	15.05(13.17,16.52)	13.32(11.49,15.73)	<0.001
TSH[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mIU/L]	2.09(1.28,3.64)	1.97(1.23,3.40)	2.00(1.15,3.71)	2.56(1.81,3.87)	0.032
TC[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	4.28(3.57,5.25)	4.12(3.52,4.94)	4.50(3.61,5.71)	4.90(3.96,5.95)	<0.001
TG[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	1.43(1.01,2.11)	1.34(0.91,2.00)	1.51(1.04,1.98)	1.44(1.03,2.14)	0.519
HDL-C[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	0.95(0.80,1.15)	1.11(0.92,1.33)	0.96(0.80,1.18)	0.93(0.77,1.11)	<0.001
LDL-C[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	2.76(2.18,3.44)	2.65(2.13,3.14)	2.91(2.29,3.89)	3.13(2.50,3.98)	<0.001

注:*P* 为 3、4、5 期患者间比较。

2.2 CKD 患者甲状腺激素、血脂水平与肾功能指标 Cr、eGFR 的相关性分析 FT3、TG 水平与 Cr、eGFR 均无相关性(*P*>0.05)。FT4、HDL-C 水平与 Cr 呈负相关(*P*<0.05),与 eGFR 呈正相关(*P*<0.05); TSH、TC、LDL-C 与 Cr 呈正相关(*P*<0.05),与 eGFR 呈负相关(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 CKD 患者甲状腺激素、血脂水平与肾功能指标 Cr、eGFR 的相关性分析

项目	FT3	FT4	TSH	TC	TG	HDL-C	LDL-C
Cr							
<i>r</i>	0.01	−0.312	0.143	0.205	0.053	−0.207	0.218
<i>P</i>	0.84	<0.001	0.004	<0.001	0.284	<0.001	<0.001
eGFR							
<i>r</i>	0.041	0.282	−0.123	−0.183	−0.040	0.160	−0.193
<i>P</i>	0.41	<0.001	0.013	<0.001	0.422	0.001	<0.001

2.3 CKD 各期患者甲状腺功能状态和血脂疾病比较 412 例患者中,有 86 例有甲状腺功能障碍,占 20.88%,其中最常见的是亚临床甲状腺功能减退,占 14.08%。3~5 期 CKD 患者亚临床甲状腺功能减退发生率呈上升趋势(*P*<0.05),分别是 9.02%、12.82%、19.14%。CKD 各期患者间甲状腺功能正常者占比、临床甲状腺功能减退及亚临床甲状腺功能亢进的发生率比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。CKD 患者的高胆固醇血症、高三酰甘油血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症、高低密度脂蛋白胆固醇血症发生率分别为 18.93%、21.12%、58.25%、12.14%。随着病情进展,低高密度脂蛋白胆固醇血症发生率明显增高(*P*<0.05),各期所占比例分别是 39.85%、52.99%、77.16%。而各期患者高胆固醇血症、高三酰甘油血症和高低密度脂蛋白胆固醇血症发生率比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。

表 3 CKD 各期患者甲状腺功能状态和血脂异常情况

项目	全部 CKD 患者(<i>n</i> =412)	3 期患者(<i>n</i> =133)	4 期患者(<i>n</i> =117)	5 期患者(<i>n</i> =162)	<i>P</i>
甲状腺功能状态					
甲状腺功能正常	326(79.12)	112(84.21)	94(80.34)	120(74.07)	0.129
亚临床甲状腺功能减退	58(14.08)	12(9.02)	15(12.82)	31(19.14)	0.041
临床甲状腺功能减退	15(3.64)	5(3.76)	4(3.42)	6(3.70)	0.988
亚临床甲状腺功能亢进	13(3.16)	4(3.01)	4(3.42)	5(3.09)	0.981
高胆固醇血症	78(18.93)	21(15.79)	20(17.09)	37(22.84)	0.256
高三酰甘油血症	87(21.12)	28(21.05)	25(21.37)	34(20.99)	0.997
低高密度脂蛋白胆固醇血症	240(58.25)	53(39.85)	62(52.99)	125(77.16)	<0.001
高低密度脂蛋白胆固醇血症	50(12.14)	14(10.53)	15(12.82)	21(12.96)	0.787

注:*P* 为 3、4、5 期患者间比较。

3 讨 论

随着糖尿病、高血压和肥胖症患病率的上升以及人口老龄化的加剧,我国 CKD 也处于高发阶段^[5]。我国成年人群中 CKD 的患病率为 10.8%,据此估计

我国现有成年 CKD 患者约 1.2 亿,而 CKD 的知晓率仅为 12.5%^[6]。CKD 是肾脏原发疾病或者其他疾病继发导致的肾功能损伤,在继发性肾功能损伤患者中,高血压和糖尿病是最常见的病因。本研究结果显

示,糖尿病、高血压在 CKD 患者中较为常见,且随着 CKD 病情进展(3~5 期),糖尿病的发生率也进一步上升,可能原因是重度 CKD 多数是由糖尿病直接引起继发肾脏损伤。另外,笔者观察到,从 3~5 期 FT3 和 FT4 水平呈下降趋势(尽管 FT3 水平差异无统计学意义),而 TSH 水平呈显著上升趋势,提示 TSH 水平随着肾脏损伤的进展而增加,证实了 CKD 影响甲状腺激素的代谢。另外,有研究报道,在老年 CKD 患者中高 TSH 水平与病死率存在明显的相关性^[7]。本研究结果显示,除 TG 外,CKD 各期患者血脂水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),随着疾病进展,HDL-C 水平明显下降,TC 和 LDL-C 水平呈上升趋势。HDL-C 作为抗动脉粥样硬化的胆固醇,可以运载周围组织中的胆固醇,再转化为胆汁酸或直接通过胆汁从肠道排出,是冠心病的保护因子。本研究发现,对于 CKD 患者,HDL-C 水平的降低,TC 和 LDL-C 水平的增加都对疾病的病情变化有一定的预示作用,需加以监测。

本研究发现,CKD 患者 FT4、HDL-C 水平与 Cr 呈负相关($P < 0.05$),与 eGFR 呈正相关($P < 0.05$);TSH、TC、LDL-C 水平与 Cr 呈正相关($P < 0.05$),与 eGFR 呈负相关($P < 0.05$),提示以上甲状腺激素及血脂水平均与肾功能密切相关。CKD 患者肾脏损伤导致多种物质的代谢异常,从而引起甲状腺激素和血脂水平的改变。

另外,在 CKD 患者中发现,有 20.88% 的患者存在甲状腺功能紊乱,最常见的是亚临床甲状腺功能减退(14.08%),其次是临床甲状腺功能减退(3.64%)和亚临床甲状腺功能亢进(3.16%)。这与之前的研究报道结果基本一致^[8]。另外,本研究还发现 5 期 CKD 患者亚临床甲状腺功能减退的发生率(19.14%)高于 4 期(12.82%)和 3 期(9.02%)患者,这清楚地表明甲状腺功能减退的发生率随 CKD 进展平行上升。LO 等^[9]也发现,亚临床甲状腺功能减退的发生率随着 eGFR 的降低而增加,不同的是,本研究结果中亚临床甲状腺功能减退患者占总的甲状腺功能减退患者的 79.45%,高于该研究中的 56.00%。分析原因可能有以下 3 点:首先,研究的人群不一样,可能存在地域差异;其次,本研究纳入患者数量有限,结果可能会有偏差,但趋势基本一致,后续可加大样本量进一步研究;再次,LO 等^[9]的研究是 2005 年的,如今的疾病流行状况已经发生变化,CKD 患者中亚临床甲状腺功能减退的发生率有可能上升。另外,低密度脂蛋白胆固醇血症在 3~5 期 CKD 患者所占比例分别是 39.85%、52.99%、77.16%,发生率随着 CKD 病情进展增加。CKD 影响脂蛋白代谢,导致高胆固醇血症、高三酰甘油血症和高低密度脂蛋白胆固醇血症,增加心血管疾病的风险。最新的研究报道也

证实,亚临床甲状腺功能减退与 CKD 的高风险显著相关^[10-11]。

CKD 易合并甲状腺功能紊乱和血脂异常,甲状腺激素和血脂水平的变化可作为判断 CKD 病情进展的重要指标,特别是在出现严重肾功能损伤的 CKD 患者中。动态监测 CKD 患者的甲状腺功能状况和血脂水平可为早期诊断并治疗甲状腺和血脂疾病提供理论依据,以降低因疾病进展发生心血管疾病的可能。

参考文献

- [1] HEINE G H, ELLER K, STADLER J T, et al. Lipid-modifying therapy in chronic kidney disease: pathophysiological and clinical considerations[J]. *Pharmacol Thera*, 2020, 207: 107459.
- [2] KHATIWADA S, RAJENDRA C, GAUTAM S, et al. Thyroid dysfunction and dyslipidemia in chronic kidney disease patients[J]. *BMC Endocrine Disorders*, 2015, 15: 65.
- [3] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组. 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(1): 28-34.
- [4] LEVEY A S, STEVENS L A. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(4): 622-627.
- [5] RUIZ-ORTEGA M, RAYEGO-MATEOS S, LAMAS S, et al. Targeting the progression of chronic kidney disease[J]. *Nature Rev Nephrol*, 2020, 16(5): 269-288.
- [6] 吕慧梅, 石贞仙. 慢性肾脏病患者管理发展现状[J]. *山西医药杂志*, 2018, 47(3): 274-276.
- [7] CHUANG M H, LIAO K M, HUNG Y M, et al. Association of TSH elevation with all-cause mortality in elderly patients with chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0168611.
- [8] NG Y Y, WU S C, LIN H D, et al. Prevalence of clinical and subclinical thyroid disease in a peritoneal dialysis population[J]. *Perit Dialy Int*, 2012, 32(1): 86-93.
- [9] LO J C, CHERTOW G M, GO A S, et al. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(3): 1047-1052.
- [10] WANG X, ZHAO X, HUANG X. Association of subclinical thyroid dysfunction with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endocr Res*, 2020, 45(1): 41-49.
- [11] YOU A S, SIM J J, KOVESDY C P, et al. Association of thyroid status prior to transition to end-stage renal disease with early dialysis mortality[J]. *Nephrol Dialy Transpl*, 2019, 34(12): 2095-2104.