

亚临床状态下甲状腺激素水平与冠脉病变严重程度的关系

于莹¹ 王超^{2*} 陈宏伟² 夏伟² 杜亚涛² 周雪² 郭杏然² 杨兰²

1 承德医学院 河北承德 067000 2 保定市第一中心医院

【摘要】目的 探讨亚临床状态下甲状腺激素 (Thyroid hormone, TH) 水平与冠脉病变严重程度的相关性。**方法** 回顾性分析保定市第一中心医院 2016 年 10 月至 2018 年 10 月于我院心血管内科住院并经冠脉造影确诊为冠心病的患者 246 例, 根据血清 TSH 的水平分为亚临床甲减组 (TSH > 4.5mIU/L) 及甲功正常组 (TSH: 0.45-4.5mIU/L), 并记录患者实验室检查及冠脉造影结果; 根据亚临床甲减组患者冠脉造影结果, 计算冠脉病变 SYNTAX 评分, 分为低分组 (0-22 分)、中分组 (23-32 分) 和高分组 (≥ 33 分)。采用 Spearman 分析 SYNTAX 评分与 TH 水平之间的相关性。**结果** 1、两组患者的年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压患病率、糖尿病患病率、BMI 相比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。2、亚临床甲减组 TSH、TC、TG、LDL-C 均高于正常组差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 在 FT4 水平亚临床甲减组低于正常组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。3、亚临床甲减组不同 SYNTAX 评分之间 TSH、FT3、TT3、TC、TG、LDL-C 差异均有统计学意义, 其中高分组 TSH、TC、TG、LDL-C 高于中分组及低分组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 中分组 TSH、TC、TG、LDL-C 高于低分组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 在 FT3 水平, 高分组低于中分组及低分组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而中分组与低分组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在 TT3 水平, 高分组低于低分组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而高分组与中分组、中分组与低分组之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 其余指标在三组间差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。Spearman 相关分析显示, SYNTAX 评分与 TSH 呈正相关 ($r=0.768$, $P < 0.001$), 与 FT3 ($r=-0.207$, $P=0.020$)、TT3 ($r=-0.270$, $P=0.002$) 呈负相关。**结论** 亚临床水平的 TH 升高是冠心病的危险因素之一, 且与冠状动脉病变严重程度之间存在相关性。

【关键词】 冠心病; 亚临床甲减; 甲状腺激素; SYNTAX 评分

【中图分类号】 R581.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1005-4596 (2019) 08-001-03

Study on the relationship between thyroid hormone level and coronary artery disease in subclinical state

Yu Ying, Li Xiao-pan, Li Zhang-manyu, Fu ran, Song Zheng, Wang Chao, Guo xing-ran

【Abstract】Objective To investigate the correlation between thyroid hormone (Thyroid hormone, TH) level and severity of coronary artery disease in subclinical state. **Methods** From October 2016 to October 2018, 246 patients with coronary heart disease diagnosed by coronary angiography in Baoding No. 1 Central Hospital were analyzed retrospectively, according to the level of serum TSH, 126 patients of subclinical hypothyroidism group (TSH > 4.5mIU/L) and 120 patients of normal nail function group (TSH: 0.45-4.5mIU/L), the results of laboratory examination and coronary angiography were recorded. According to the results of coronary angiography in subclinical hypothyroidism group, the SYNTAX score of coronary artery lesions was calculated and they were divided into low score group (0 - 22 points) in 67 patients, middle group (23 - 32 points) in 27 patients and high score group (≥ 33 points) in 32 patients. Spearman was used to analyze the correlation between SYNTAX score and TH level. **Results** 1. There were no significant differences in age, sex, smoking history, drinking history, hypertension prevalence, diabetes mellitus, cerebral infarction prevalence, BMI, systolic blood pressure and diastolic blood pressure between the two groups ($P > 0.05$). 2. The TSH, TC, TG, LDL-C in subclinical hypothyroidism group was significantly higher than that in normal group (all $P < 0.05$), and FT4 level in subclinical hypothyroidism group was lower than that in normal group ($P < 0.05$). 3. There was significant difference in TSH, FT3, TT3, TC, TG, LDL-C among different SYNTAX scores in subclinical hypothyroidism group. The TSH, TC, TG, LDL-C, in high group was significantly higher than that in middle group and low group ($P < 0.05$), and The TSH, TC, TG, LDL-C in middle group was higher than that in low group ($P < 0.05$); At the level of FT3, the high score group was lower than the middle group and the low group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the middle group and the low group ($P > 0.05$); At the level of TT3, the high score group was lower than the low group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the high score group and the middle group, the middle group and the low group ($P > 0.05$); There was no significant difference in the other indexes among the three groups (all $P > 0.05$). Spearman correlation analysis showed that SYNTAX score was positively correlated with TSH ($r=0.768$, $P < 0.001$) and negatively correlated with FT3 ($r=-0.207$, $P=0.020$) and TT3 ($r=-0.270$, $P=0.002$). **Conclusion** The increase of TH at subclinical level is one of the risk factors of coronary heart disease and is correlated with the severity of coronary artery disease.

【Key words】 Coronary heart disease; subclinical hypothyroidism; thyroid hormone; SYNTAX score

近年来, 冠心病 (Coronary heart disease, CHD) 在我国发病率逐年升高, 已成为威胁人类健康的主要疾病之一。目前 CHD 的病因尚未完全确定, 已报道的 CHD 危险因素包括年龄、男性、肥胖、吸烟、血脂异常、高血压、糖尿病及有家族史

的患者, 其中血脂异常是最重要的因素之一。研究发现亚临床甲减可以影响患者血脂代谢^[1], 从而使患者血脂异常紊乱。已有研究证实^[2]CHD 的危重程度与 SYNTAX 评分呈正相关, 临床工作中可以通过计算 SYNTAX 评分评估冠脉病变的严重程度。本研究旨在探讨亚临床状态下 TH 水平与冠脉病变严重程度的相关性。

* 通讯作者: 王超

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性研究保定市第一中心医院 2016 年 10 月至 2018 年 10 月因胸闷、胸痛等心前区不适就诊于我院心血管内科住院并经冠脉造影确诊为冠心病的患者。

1.2 纳入标准

(1) 符合冠心病、亚临床甲减诊断标准；(2) 年龄为 18 ~ 80 岁；(3) 入院后完善相关检查；(4) 患者病例资料数据齐全。

1.3 排除标准

(1) 已确诊甲状腺功能减退症或正在规律服用左旋甲状腺素替代治疗的患者；(2) 合并下丘脑或垂体疾病、恶性肿瘤、心房颤动、严重心力衰竭的患者；(3) 近 3 个月服用胺碘酮、碘剂的患者；(4) 既往行 PCI 或 CABG 的患者。

1.4 实验室指标

收集住院患者以下信息，一般情况：性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史；入院次日清晨空腹状态下抽取静脉血测定血生化指标，包括：血清促甲状腺激素 (TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、血清游离甲状腺激素 (FT4)、总三碘甲状腺原氨酸 (TT3)、总甲状腺素 (TT4)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。

白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。

1.5 SYNTAX 评分计算方法

Syntax 评分采用网页在线计算方法 (<http://www.syntaxscore.com>) 对直径 ≥ 1.5 mm、狭窄程度 $\geq 50\%$ 的冠状动脉病变进行计算。计算结果由我院心内科 2 位有经验的介入医师共同判定。

1.6 统计学方法

所有数据采用 SPSS21.0 统计软件分析，计量资料服从正态分布的用均数 $\pm$ 标准差表示，不服从正态分布的用中位数和四分位数间距表示；两组比较服从正态分布的用 t 检验，否则用两样本秩和检验；多组比较各组均服从正态分布并且多组总体方差相等，用方差分析，否则用 Kruskal-Wallis 秩和检验；计数资料用百分比描述，用卡方检验分析；指标间相关性用 Spearman 秩相关进行分析。P 值 < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基线资料

两组患者的年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压患病率、糖尿病患病率、BMI 相比较，差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 1)。

表 1: 两组之间基本资料的比较

	甲功正常组 (n=120)	亚临床甲减组 (n=126)	Z/ χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	59.5(14)	62.0(12)	-1.366	0.172
性别 [男/女 (%)]	64(53.3)/56(46.7)	72(57.1)/54(42.9)	0.361	0.548
吸烟史 [n (%)]	56(46.7)	46(36.5)	2.613	0.106
饮酒史 [n (%)]	30(25.0)	32(25.4)	0.005	0.943
高血压史 [n (%)]	81(67.5)	83(65.9)	0.073	0.787
糖尿病史 [n (%)]	28(23.3)	42(33.3)	3.019	0.082
BMI (kg/m^2)	23.35(3.19)	25.61(4.25)	-1.357	0.175

注: BMI=[体重 (公斤) 除以身高 (米) 平方]

2.2 两组患者生化指标的比较

亚临床甲减组 TC、TG、LDL-C、TSH 均高于正常组，差异

均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)；在 FT4 水平，亚临床甲减组低于正常组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2: 两组之间生化指标及 TSH 值水平的比较

	甲功正常组 (n=120)	亚临床甲减组 (n=126)	t/Z 值	P 值
TC (mmol/L)	4.21(1.30)	4.54(1.45)	-2.987	< 0.001
TG (mmol/L)	1.49(0.96)	1.94(1.26)	-3.238	< 0.001
HDL (mmol/L)	1.09(0.33)	1.10(0.39)	-1.275	0.202
LDL (mmol/L)	2.03(0.73)	2.63(0.95)	-6.406	< 0.001
TSH (mIU/L)	1.84(1.43)	7.29(3.82)	-13.552	< 0.001
FT3 (pmol/l)	4.34(0.89)	4.38(0.78)	-0.144	0.885
FT4 (pmol/l)	15.98(2.93)	14.73(2.86)	-3.714	< 0.001
TT3 (nmol/L)	1.57(0.37)	1.62(0.36)	-0.792	0.429
TT4 (nmol/L)	91.73(19.44)	88.85(20.47)	-1.604	0.109

注: TSH, 血清促甲状腺激素; FT3, 游离三碘甲状腺原氨酸; FT4, 血清游离甲状腺激素; TT3, 总三碘甲状腺原氨酸; TT4, 总甲状腺素; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇

2.3 亚临床甲减组 SYNTAX 评分与生化指标之间的比较

三个亚组间 TSH、FT3、TT3、TC、TG、LDL-C 差异均有统计学意义。其中高分组的 TSH、TC、TG、LDL-C 高于中分组及低分组 ($P < 0.05$)，中分组 TSH、TC、TG、LDL-C 高于低分组 ($P < 0.05$)；在 FT3 水平，高分组低于中分组及低分组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，而中分组与低分组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；在 TT3 水平，高分组低于低分组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，而高分组与中分组、中分组与低分组之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)；其

余指标在三组间差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 3)。

2.4 SYNTAX 评分与甲状腺激素水平之间的相关性

表 4: SYNTAX 评分与甲状腺激素水平之间的相关性

项目	r 值	P 值
TSH (uIU/ml)	0.768	< 0.001
FT3 (pmol/l)	-0.207	0.020
FT4 (pmol/l)	-0.059	0.509
TT3 (nmol/L)	-0.270	0.002
TT4 (nmol/L)	-0.069	0.442

表 3: 亚临床甲减组 SYNTAX 评分与生化指标之间的比较

	低分组 (0-22 分) (n=67)	中分组 (23-32 分) (n=27)	高分组 (≥ 33 分) (n=32)	H/F 值	P 值
TSH (mIU/L)	5.94(1.71)	8.20(1.63)*	11.32(4.98)*#	85.202	<0.001
FT3 (pmol/l)	4.47 $\pm$ 0.62	4.54 $\pm$ 0.64	4.17 $\pm$ 0.53*#	3.769	0.026
FT4 (pmol/l)	14.73(2.81)	15.69(3.79)	14.47(3.14)	3.071	0.215
TT3 (nmol/L)	1.67(0.41)	1.65(0.33)	1.51(0.26)*	7.934	0.019
TT4 (nmol/L)	88.50(19.79)	89.82(24.95)	88.09(18.02)	0.863	0.650
TC (mmol/L)	4.00 $\pm$ 0.60	4.89 $\pm$ 0.63*	5.84 $\pm$ 0.53*#	110.743	<0.001
TG (mmol/L)	1.55(0.86)	2.04(0.85)*	2.85(0.92)*#	61.831	<0.001
HDL-C (mmol/L)	1.10(0.39)	1.09(0.34)	1.06(0.40)	1.440	0.487
LDL-C (mmol/L)	2.35(0.62)	2.82(1.03)*	3.31(0.75)*#	49.781	<0.001

注: *表示与低分组比较 $P < 0.05$, #表示与中分组比较 $P < 0.05$

SYNTAX 评分与 TSH 水平呈正相关 ($r=0.768$, $P < 0.001$), 与 FT3 ($r=-0.207$, $P=0.020$)、TT3 水平 ($r=-0.270$, $P=0.002$) 呈负相关 (见表 4)。

3 讨论

甲状腺疾病是一种常见的内分泌疾病, 对心血管系统有显著的影响。相关研究表明^[3], 亚临床甲减可以引起血脂异常紊乱从而使动脉粥样硬化的发生率显著增高, 成为 CHD 的独立危险因素。

亚临床甲减引起患者血脂异常的机制: 一方面, 甲状腺激素 (Thyroid hormone, TH) 可以刺激血清 LDL-C 受体活性, 使血清 LDL-C 的受体活性降低, 从而减少 LDL-C 降解与清除, 由于 LDL-C 的主要脂质成分是 TC, 故使得血清 LDL-C、TC 水平升高; 另一方面 TH 分泌减少, 血清 TG 降解减弱, 脂蛋白脂肪酶的活性降低, 从而抑制了富含 TG 的脂蛋白的清除, 使血清 TG 升高^[4]。本研究显示, 与甲功正常组相比, 亚临床甲减组患者 TC、TG、LDL-C 水平均明显升高, 与国外已有研究结果相一致^[5-7]。此次研究未能观察到亚临床甲减患者血清 TSH 水平与 HDL-C 之间的相关性, 但随着 TSH 水平升高, HDL-C 有逐渐降低的趋势, 说明 HDL-C 升高可能是冠脉病变的保护性因素。研究结果得出亚临床甲减组 FT4 水平较正常组低, 说明即使亚临床甲减患者体内 FT4 水平在参考范围内, 也会对机体代谢产生影响。国外亦有研究^[8]发现血清 TSH 与 FT4 水平呈负相关, 与 TC ($p < 0.01$) 和 TG ($p < 0.01$) 水平呈正相关。亚临床甲减中高 TSH 和低 FT4 可以导致 TC、TG、LDL-C 水平升高明显。因此, 血脂异常的冠心病合并亚临床甲减的患者需要定期筛查血脂指标, 使患者早期诊断和治疗。

SYNTAX 评分是一种以冠状动脉解剖为基础, 结合冠状动脉造影结果对冠脉病变复杂程度进行系统评分的工具。大量临床研究验证了 SYNTAX 评分可以对复杂冠脉病变患者进行分层并较准确的预测临床结果^[9]。研究结果显示亚临床甲减合并冠心病患者, 血脂及 TSH 水平越高, FT3、TT3 水平越低, SYNTAX 评分越高。进一步分析 SYNTAX 评分与 TH 水平的相关性, 得出 SYNTAX 评分与 TSH 水平呈正相关, 与 FT3、TT3 水平呈负相关, 表明高 TSH 水平和低 FT3、TT3 水平与冠脉病变严重程度相关。TSH 水平越高, FT3、TT3 水平越低, 冠脉病变越严重。急性冠脉综合征 (Acute coronary syndromes, ACS) 患者在发生 ACS 事件后, 血清 TT3 下降。机制可能为应激状态下 5'-脱碘酶活性受到抑制, 导致外周组织中 TT3 生成减少, 体内增多的细胞因子抑制 TT3 合成, 引起 TT3 水平下降^[10]。FT3 是 TH 中生物活性最高的一种, 由 FT4 转化而来, 因此 FT3 能

够较精准的评估甲状腺功能。冠心病患者 FT3 水平降低的机制可能是外周组织细胞膜以及 T4 受体上调, FT3 的结合率增高, 导致机体 FT3 水平降低, 与冠心病的严重程度密切相关。

综上所述, 甲状腺激素对冠心病严重程度有一定的参考价值。临床上应积极监测冠心病患者甲状腺功能水平, 对合并亚临床甲减患者及早进行干预。

参考文献

- [1] Weischer M, Bojesen SE, Cawthon RM, et al. Short telomere length, myocardial infarction, is chemically heart disease, and early death[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(3): 822-829.
- [2] 杨军, 王光辉, 丁赛良, 等. 血清瘦素水平与冠心病危险分层及冠脉病变程度的相关性[J]. 重庆医学, 2014; 43(2): 158-160.
- [3] Weischer M, Bojesen SE, Cawthon RM, et al. Short telomere length, myocardial infarction, ischemic heart disease, and early death[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(3): 822-829.
- [4] 田刚, 南岳, 孙中华, 等. 亚临床甲状腺功能减退症与冠心病相关性因素的研究进展[J]. 山东医药, 2013, 53(32): 83-85.
- [5] VanTienhoven-Wind LJ, Dullaart RP. Low-normal thyroid function and the pathogenesis of common cardio-metabolic disorders[J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45(5): 494-503.
- [6] Karthick N, Dillara K, Poornima K N, et al. Dyslipidaemic changes in women with subclinical hypothyroidism[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(10): 2122-2125.
- [7] Stephen R. James, Lopamudra Ray, Kandasamy Ravichandran, et al. High atherogenic index of plasma in subclinical hypothyroidism: Implications in assessment of cardiovascular disease risk[J]. Indian J Endocrinol Metab. 2016 Sep-Oct; 20(5): 656-661.
- [8] Ram B. Jain. Associations between the levels of thyroid hormones and lipid/lipoprotein levels: data from national health and nutrition examination survey 2007-2012. Environmental Toxicology Pharmacology, 2017, 53, 133-144.
- [9] 左丽, 罗勇. SYNTAX 评分及相关临床试验的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(20): 6423-6426.
- [10] Lee WY, Suh JY, Kim SW, et al. Circulating IL-8 and IL-10 in euthyroid sick syndromes following bone marrow transplantation[J]. Korean Med Sci, 2002, 17: 755-760.